



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Frecuencia y factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular en esquizofrenia y trastornos relacionados

Núria Berrocal Izquierdo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

FRECUENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Tesis presentada por

Núria Berrocal Izquierdo

Para obtener el título de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por

Miquel Bernardo Arroyo

**Programa Doctorat Medicina
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona**

2017

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha sido posible gracias a la ayuda y al apoyo de numerosas personas:

Al Dr. Bernardo y al Dr. Bioque, por confiar en este proyecto, por sus correcciones, consejos y valioso soporte hasta la conclusión del mismo.

Al equipo de Neurología del Parc Sanitari Sant Joan de Déu: Bernabé, Toni, Ana, Maria, Sandra, Aída, Sylvia, Júlia y Sara; por haberme dado todo tipo de facilidades para completar este proyecto; y por hacer de nuestro puesto de trabajo, un lugar donde crecer personal y profesionalmente.

A la familia de Neurología del Hospital General de Segovia: Marta, Pilar, Jaime, César, Fernanda, Amelia, María, Ángel, Ana, Cecilia, Raúl y, sobre todo, Jacinto. Recordar también al Dr. Luis Erik Clavería, maestro durante los años que cada uno tuvimos la suerte de compartir con él. Ellos me enseñaron, no solo a amar la Neurología, sino a ser médico. En la distancia os tengo presentes.

Gracias a mis amigos y amigas: Laurita, Sergio, Mery, Leticia, Nuritxu, Alan, Patri, Vega, Bea, Jessica, Pili, Hanna, Ramona, Isa, Cris, Montse, Manu, Cristina, Laura y Ana; por las risas, el cariño, los consejos y las críticas. Gracias por unos años llenos de experiencias.

Y, por encima de todo, gracias a mi familia:

A mis hermanos, gracias por los ánimos y el apoyo.

A mi madre, gracias por tu ejemplo, confianza y amor incondicional. Has sido y eres, el pilar fundamental de mi vida.

A mi padre, gracias por enseñarme a sembrar; merecías estar también en la recolecta. Nadie ha disfrutado de esta etapa tanto como lo hubieses hecho tu.

A Albert, gracias por tu amor, por tu calma y por tu seguridad. Sin ti, nada de esto hubiese sido posible.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	8
LISTA DE ABREVIACIONES	10
1. INTRODUCCIÓN GENERAL	11
1.1 INTRODUCCIÓN	12
1.2. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.....	14
1.2.1 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN	14
1.2.2 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SILENTE	21
1.2.3 NEURORRADIOLOGÍA VASCULAR	31
1.2.4 MANEJO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	36
1.3 ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS	38
1.3.1 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	38
1.3.2 ESQUIZOFRENIA	40
1.3.3 TRASTORNO DELIRANTE CRÓNICO	44
1.3.4 TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO.....	45
1.3.5 OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS.....	46
1.4 SALUD VASCULAR EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS.....	46
1.4.1 FACTORES DE RIESGO VASCULAR.....	46
1.4.2 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	49
1.4.3 ENVEJECIMIENTO PRECOZ EN ESQUIZOFRENIA.....	52
1.5 INFLUENCIA DE LOS FÁRMACOS	53
1.5.1 ANTIPSICÓTICOS EN MONOTERAPIA.....	53
1.5.2 POLITERAPIA ANTIPSICÓTICA	58
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	60
2.1 HIPÓTESIS	61
2.2 OBJETIVOS.....	61

3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	62
3.1 CONTEXTO CLÍNICO Y JUSTIFICACIÓN.....	63
3.2 DEFINICIONES.....	66
3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	66
3.4 PRUEBAS DE IMAGEN.....	66
3.5 OBTENCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	67
3.5.1 VARIABLES RECOGIDAS Y CALCULADAS	67
3.5.2 ANALISIS ESTADÍSTICO	70
4. RESULTADOS	72
4.1 PRIMER ESTUDIO	73
4.2 SEGUNDO ESTUDIO	74
4.3 TERCER ESTUDIO	74
5. ARTÍCULOS Y ESTUDIOS	76
5.1 PRIMER ESTUDIO	77
5.2 SEGUNDO ESTUDIO.....	87
5.3 TERCER ESTUDIO.....	95
6. DISCUSIÓN.....	114
6.1 PRIMER ESTUDIO	115
6.2 SEGUNDO ESTUDIO	116
6.3 TERCER ESTUDIO	116
6.4 DISCUSIÓN CONJUNTA	117
7. LIMITACIONES	121
PUNTOS FUERTES	122
8. CONCLUSIONES.....	124
8.1 PRIMER ESTUDIO	125
8.2 SEGUNDO ESTUDIO	125
8.3 TERCER ESTUDIO	125
8.4 VALORACIÓN GLOBAL	125
9. BIBLIOGRAFÍA.....	127

LISTA DE ABREVIACIONES

AP: Antipsicóticos

APG: Antipsicóticos de primera generación

ARIP: Aripiprazol

ASG: Antipsicóticos de segunda generación

CLZ: Clozapina

DM: Diabetes Mellitus

ECV: Enfermedad cerebrovascular

ECVs: Enfermedad cerebrovascular silente

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HPL: Haloperidol

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

OLZ: Olanzapina

QTP: Quetiapina

RSP: Risperidona

SNC: Sistema nervioso central

TP: Trastornos psicóticos

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 INTRODUCCIÓN

La salud mental es un problema de primer orden. Se estima que cada año, más de un tercio de la población europea desarrolla algún tipo de trastorno mental. Estos son, junto con las enfermedades neurológicas, los responsables de más de una cuarta parte de los casos de discapacidad en la Europa actual (Wittchen et al. 2011). Su manejo es complejo y global. En los últimos años, la psiquiatría ha adquirido mayor conciencia de los problemas físicos de sus pacientes al repercutir éstos en el bienestar final del paciente, en la adherencia al tratamiento, en la autoestima y, finalmente, en la esperanza de vida (Hannerz et al. 2001; Harris & Barraclough 1998). En la esquizofrenia la patología somática descrita es extensa. Se han descrito: síndrome metabólico, hiperprolactinemia, disfunción sexual, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, consumo de drogas de abuso, enfermedades de transmisión sexual e inactividad física. A todo ello se suman las consecuencias de un estilo de vida a veces inadecuado, con disminución del autocuidado, de una posible institucionalización y de los potenciales efectos secundarios de fármacos (Montejo 2010; Heald 2010).

La esquizofrenia está relacionada con un riesgo entre doble y triple de muerte prematura (Scorza et al. 2010). También, con un riesgo hasta triple de muerte súbita inesperada (Koponen et al. 2008). Se asocia además, a un 20% de reducción de las cifras de esperanza de vida respecto a la población general (Koponen et al. 2008; Hennekens 2007). Esto se traduce en una pérdida de 20 años de vida en hombres y 15 en mujeres (Thornicroft 2011). A medida que la esperanza de vida en la población ha ido aumentando, la diferencia entre ésta y la esperanza de vida en pacientes con

enfermedades mentales, ha ido aumentando también (Lawrence et al. 2010). Las estrategias de intervención aplicadas hasta la fecha no parecen ser suficientemente eficaces. Hasta la actualidad, sólo han conseguido mejorar ligeramente la esperanza de vida en pacientes con enfermedades mentales, incluso cuando han sido aplicadas en países nórdicos con muy buenos modelos de asistencia sanitaria (Wahlbeck et al. 2011).

A pesar de que los pacientes con esquizofrenia tienen entre 10 y 20 veces más de posibilidades de suicidarse (10% vs 1%) (Hennekens 2007; Hennekens et al. 2005), este exceso de muerte prematura está causado sólo en parte por suicidio (28%) y por accidentes (12%) (Brown 1997). Si en la población general las causas de muerte natural suponen el 97% del total de fallecimientos, en los pacientes con esquizofrenia este porcentaje se reduce sólo a un 75-80% (Thornicroft 2011; Auquier et al. 2007). Dentro de éstas, la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte prematura (Hennekens et al. 2005). Le siguen las neoplasias, las enfermedades respiratorias y las infecciosas (Thornicroft 2011; Lawrence et al. 2010; Bushe et al. 2010).

La morbilidad por enfermedad cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia está aumentada en ambos sexos, pero más en hombres que en mujeres (Scorza et al. 2010; Raedler 2010; Casey 2005). Mientras el 75% de los pacientes con esquizofrenia mueren de una enfermedad coronaria, en la población general esta proporción es del 50% (RR 1.5) (Hennekens 2007; Hennekens et al. 2005). Del mismo modo, así como los fallecimientos por neoplasias, problemas circulatorios o respiratorios se mantienen en las mismas proporciones que en la población general, las tasas de mortalidad de

la enfermedad cerebrovascular (ECV), la diabetes mellitus (DM) y la epilepsia están muy elevadas en esta población (Brown et al. 2000).

Por todo lo expuesto, la enfermedad cardiovascular, la ECV y los factores que hacen a los pacientes con trastornos psicóticos (TP) especialmente vulnerables para desarrollarlas, constituyen un foco de interés creciente en medicina (De Hert et al. 2011; Pramyothin & Khaodhiar 2010; Kozumplik et al. 2009; Meyer & Stahl 2009).

1.2. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

1.2.1 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

(Silverman 2011; Tejedor. 2002; Arboix et al. 1998; Arboix 2006)

El ictus es una de las principales causas de discapacidad en adultos. El concepto de ECV es muy amplio. Agrupa los diferentes tipos de alteraciones debidas al trastorno de la circulación cerebral, y la consecuente alteración transitoria o definitiva de la función de una o varias partes del encéfalo.

Engloba entidades nosológicas diversas, y por ello hay diferentes maneras de clasificarlos: por la naturaleza de la lesión, por el perfil evolutivo, por las características de la neuroimagen, por el tamaño, por la topografía, por el mecanismo de lesión y por la etiología. Esto hace que a veces los términos sean múltiples, en ocasiones confusos y que sea preciso utilizar unos criterios y una

nomenclatura estándar (Martí-Vilalta & Matías-Guiu 1987, Martí-Vilalta 2012) .

❖ A. ISQUEMIA CEREBRAL

Son todas las alteraciones encefálicas secundarias a un trastorno de la circulación, ya sea cuantitativo o cualitativo. Se subdivide en:

- GLOBAL. Debida a un descenso brusco, importante y habitualmente breve, de la circulación total del cerebro, por debajo de los mínimos necesarios para el normal funcionamiento cerebral. Afecta a todo el cerebro simultáneamente, y puede englobar o no al tronco y al cerebelo. Puede producirse por bajo gasto cardíaco (paro cardíaco, arritmias, etc.), por disminución de las resistencias periféricas (shock sistémico), por cirugía cardiovascular o por hipotensión severa en cirugías con anestesia general. Habitualmente se manifiesta como lesiones en territorios frontera, pero si la causa es sostenida, puede afectar a zonas mas extensas llegando a situaciones de estado vegetativo persistente o muerte encefálica.
- FOCAL. Cuando afecta solamente a una zona del encéfalo. A su vez se subdivide en :
 - Ataque isquémico transitorio (AIT). Disfunción cerebral focal o monocular debida a un déficit de aportación vascular, de una duración menor a 1h y sin signos de infarto agudo. Se pueden clasificar en función del territorio afecto o de las manifestaciones clínicas (Albers et al. 2002).

- Ictus o infarto cerebral. Déficit neurológico de duración mayor a 1h, expresión de una necrosis tisular causada por la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio encefálico.

◆ SUBTIPOS DE ICTUS:

❖ EN FUNCIÓN DE LA ETIOLOGÍA:

- Infarto aterotrombótico (arteriosclerosis de grandes vasos) (30%).
- Infarto de tipo lacunar o enfermedad arterial de pequeño vaso (lipohialinótico) (15%):
 - Síndromes lacunares clásicos: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo motor puro, hemiparesia atáxica, disartria mano-torpe y síndrome sensitivo-motor.
 - Síndromes lacunares atípicos con semiología extrapiramidal (hemicorea-hemibalismo, hemidistonía), deterioro de funciones superiores (síndrome del infarto talámico paramediano bilateral), trastornos del lenguaje (hemiparesia motora pura con afasia atípica y transitoria), síndromes alternos del tronco cerebral que se conocen con frecuencia con epónimos del primer autor que los describió y formas parciales de síndromes lacunares clásicos.
 - Síndrome pseudobulbar: disartria, disfagia y risa/llanto patológicos. Puede asociar trastornos de la marcha, micción, deterioro de las funciones superiores. Debido a la presencia de infartos lacunares sucesivos y bilaterales.

- Infarto cardioembólico (15-30%). En el contexto sobre todo de arritmias embolígenas, disfunción ventricular, patología valvular o endocarditis infecciosas.
- Infarto de causa inhabitual (7%). Debidas a vasculopatías infecciosas (VIH, lúes, etc.), vasculopatías inflamatorias (arteritis de la temporal, vasculitis aislada del sistema nervioso central, etc.), vasculitis de otro tipo (disecciones arteriales, enfermedad de moyamoya, etc.), vasoespasmos por migraña o por simpaticomiméticos, vasculitis por enfermedades hereditarias (CADASIL, Marfan, Fabry, etc.), hemopatías (alteraciones de la coagulación, síndrome antifosfolípido, púrpura trombótica trombocitopénica), enfermedades sistémicas con o sin hiperviscosidad (neoplasias, MELAS, lupus, PAN, Sd Churg-Strauss, enfermedad de Behçet, etc.)
- Infarto venoso. Habitualmente de causa multifactorial y hasta el 20%, idiopáticos. Las condiciones predisponentes son extensas: infecciosas craneales o sistémicas, TCE, ictus arteriales, glomus yugular, tumores, neoplasias, embarazo y puerperio, fármacos, drogas, alteraciones hematológicas y estados protrombóticos, enfermedades autoinmunes, cirugías y punciones lumbares, etc.
- Infarto de causa indeterminada:
 - Por coexistencia de causas
 - Por causa desconocida (o criptogénico) tras un estudio completo.
 - Por estudio incompleto

❖ POR EL MECANISMO DE PRODUCCIÓN:

- Infarto cerebral trombótico

- Infarto cerebral embólico
- Infarto cerebral hemodinámica

❖ **POR LA TOPOGRAFÍA VASCULAR:**

- Infarto de territorio carotideo
- Infarto de territorio vertebrovascular
- Infarto de territorio frontera o zona limítrofe
- Trombosis venosa cerebral
- ECV de vaso arterial grande (Art. Carótida Común, Interna o Vertebral)
- ECV de vaso arterial pequeño (arterias lenticuloestriadas, tálamogeniculadas, tálamoperforantes o paramedianas pontinas)

❖ **B. ECV HEMORRÁGICA**

La causa más frecuente es la HTA, seguida de la angiopatía amiloidea en ancianos. La clínica es de instauración aguda, con cefalea, meningismo y, habitualmente, con afectación del nivel de conciencia.

➤ **DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO:**

- **HEMATOMA PROFUNDO.** Subcortical, sobre todo en ganglios de la base y tálamos. Debido principalmente a HTA.
- **HEMATOMA LOBAR.** Cortical o subcortical, con cierto predominio en regiones témporo-parietales. De etiología variada (angiopatía amiloidea, tumores, malformaciones vasculares, discrasias sanguíneas, anticoagulantes, etc.)

- HEMATOMA CEREBELOSO. Cursa con cefalea, síndrome vestibular agudo y ataxia. Habitualmente hipertensivo.
- HEMATOMA DE TRONCO. Habitualmente protuberencial. De pronóstico muy grave.
- HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.
 - ◆ Primaria. Sin evidencia de hemorragia intraparenquimatosa. Con clínica de cefalea, meningismo y focalidad. Es poco frecuente.
 - ◆ Secundaria. Más frecuente, debida a la irrupción de una hemorragia parenquimatosa (habitualmente hipertensiva y en ganglios de la base o tálamo)
- HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA. Clínica de cefalea, meningismo y focalidad. Consiste en presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. En el 85% de los casos, es debida a la ruptura de un aneurisma.
- HEMATOMA SUBDURAL. Amplio espectro de síntomas. Es mas habitual en ancianos. Se trata de una colección sanguineofibrinoide en el espacio existente entre las meninges duramadre y aracnoides. Es debido a traumas, infecciones (empiema y meningitis), coagulopatías u otras causas.
- HEMATOMA EPIDURAL. De etiología habitualmente traumática y en menores de 60 años. Es la presencia de sangre entre la duramadre y la tabla interna del cráneo.

❖ **C. DEMENCIA VASCULAR.** Se trata de un conjunto heterogéneo de entidades nosológicas que producen un

deterioro cognitivo debido a trastornos de la circulación cerebral.

Los principales son:

- Demencia vascular cortical por ictus corticales embólicos múltiples.
- Demencia vascular subcortical por enfermedad isquémica de pequeño vaso.

❖ **D. ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA.** Es la consecuencia de una súbita, severa y sostenida elevación de la tensión arterial sistólica, la diastólica o ambas, por encima de los límites de autorregulación de la circulación arterial cerebral. Esta situación acaba desencadenando un edema cerebral vasogénico. Cursa con un síndrome de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas), con alteraciones visuales, alteraciones del nivel de conciencia (incluyendo agitación), con o sin focalidad neurológica y crisis comiciales. Si se sigue de un descenso brusco de la presión arterial puede causar isquemia global o en los territorios frontera.

❖ **E. ECV SILENTE** explicada en el siguiente capítulo.

En los estudios presentados no se ha incluido ni las hemorragias ni las alteraciones de la circulación de venosa. Éstas tienen una fisiopatología diferente a las arteriales y, en su etiología, influyen factores diferentes a los FRCV clásicos.

Sí se han incluido todos los tipos de enfermedad cerebrovascular isquémica de origen arterial y se han diferenciado, dentro de éstas, las formas sintomática y asintomática.

1.2.2 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SILENTE

La definición clásica de *ictus* es, principalmente, clínica; pero no se usa de forma consistente en la clínica práctica, la investigación y salud pública. Esto es debido a que no se ha adaptado de forma óptima a los nuevos avances técnicos y científicos sobre fisiopatología de las enfermedades cerebrovasculares.

El “Council of the American Heart Association/American Stroke Association” acordó escribir un documento de consenso para actualizar la definición de *ictus* para el siglo XXI (Sacco et al. 2013). En éste, se hace una especial mención al concepto de “*Enfermedad cerebrovascular silente*” en contraposición a la definición clásica de *ictus isquémico* (infarto del SNC acompañado de síntomas).

La ECV silente se define como “la presencia de lesiones isquémicas en TAC o RMN craneal en pacientes asintomáticos y sin historia conocida de ictus (EAFT 1996; Chodosh et al. 1988)”. De manera general, tiene una incidencia (3% anual) (Schmidt et al. 2005; Vermeer, Den Heijer, et al. 2003; Longstreth et al. 2002) y una prevalencia (15%) que quintuplican las de la ECV sintomática, por lo que es una entidad relevante a nivel de salud pública.

Aproximadamente, un 25% de los pacientes con un ictus isquémico sintomático presentan algún tipo de isquemia cerebral silente en el TAC en fase aguda, doblándose este porcentaje cuando se emplea RM. Su presencia refleja, por tanto, una enfermedad vascular más avanzada, y un mayor riesgo de recurrencia.

En estudios poblacionales, la presencia de ECV asintomática aumenta el riesgo de ictus sintomático entre un 2-4% (Vermeer, Hollander, et al. 2003; Bernick et al. 2001). Este riesgo no parece totalmente dependiente de los FRCV clásicos para la ECV

sintomática, lo que hace pensar que la presencia de ECV silente es un marcador de riesgo vascular que no se detecta por otras medidas.

Como sinónimos de ECV silente se usan, en diferentes ámbitos, los términos *“Enfermedad cerebrovascular subclínica”*, *“Infartos silentes”* e *“Infartos previos en SNC”*. Todos ellos, hacen referencia a la identificación de un daño isquémico que se puede identificar anatomopatológicamente o por neuroimagen, en pacientes sin historia de ictus o AITs previos.

A pesar de la nomenclatura, estas lesiones pueden no ser completamente asintomáticas. Hay evidencia de que los pacientes con ECV silente tienen más frecuencia de alteraciones de la marcha, de parkinsonismo (Reitz et al. 2006), de depresión, de alteraciones cognitivas (dobla el riesgo de presentar algún tipo de deterioro cognitivo, incluido el vascular y la enfermedad de Alzheimer) (Vermeer, Den Heijer, et al. 2003; Vermeer, Prins, et al. 2003; Lopez et al. 2003, Valencia et al. 2003) y un mayor riesgo de hemorragias intracraneales al recibir terapia anticoagulante (Streifler et al. 2002). Por tanto, sería más correcto no considerarlos pacientes asintomáticos, sino pacientes con síntomas de ictus subagudos o crónicos que no ha desarrollado una focalidad neurológica de forma brusca o rápidamente progresiva.

Además, el concepto de silente puede ser ambiguo, y puede diferir entre médicos, investigadores y paciente. Los déficits encontrados en estos pacientes son, con frecuencia, sutiles. Esto hace que, o bien el paciente ni consulte por ello (estaríamos ante una ECV ignorada y no silente) o consulte pero no sea correctamente valorado por el médico. Por ello, se recomienda que, en los pacientes en que se diagnostica algún tipo de ECV silente, se

realice una detallada exploración neurológica: es posible que, solamente entonces, se encuentren determinados déficits neurológicos como una leve paresia facial, una mínima pronación distal de una extremidad, déficits visuales o cognitivos leves. En estas situaciones no sería correcto seguir considerando la ECV como silente.

Respecto a la etiología de la ECV silente, los datos no son tan sólidos como en la ECV sintomática, sobre todo por falta de estudios diseñados para la valoración específica de ello. La información obtenida proviene, en gran parte, de grupos control de estudios diseñados con otro objetivo. En las tablas siguientes (1- 9) se resumen los artículos más relevantes sobre la prevalencia e incidencia de ECV silente, tanto a nivel poblacional como en determinados subgrupos. Los datos pueden variar bastante entre series, pero de manera general hay evidencias claras de que la edad, la HTA y la DM son factores determinantes para desarrollarla. La literatura parece indicar que también juega un papel importante el género (30-40 % más frecuentes en mujeres que en hombres), la raza (más frecuente entre negros no-hispánicos que en blancos y hispanicos) y el metabolismo lipídico (Prabhakaran et al. 2008). Otros factores de riesgo claramente relacionados con la ECV sintomática como son el peso, el tabaco, la fibrilación auricular, la hiperhomocisteinemia o la estenosis carotídea, no han demostrado aún su relación con la ECV silente.

La incidencia, a diferencia de la prevalencia, es la misma en hombres que en mujeres, lo que apoya la hipótesis de que las mujeres con ECV silente sobreviven mas que los hombres con ECV silente; y que ese el motivo por el que de forma global, la frecuencia

de ECV silente es mayor en mujeres que en hombres.

Entre los estudios, hay que destacar que hay cierta variabilidad en los criterios radiológicos para definir ECV, tema que se tratará más adelante.

Población	Frecuencia ECV silente
< 60 años	<10%
>60 años. Estudios poblacionales (sanos)	10-25%
>60 años con 1 FRCV	20-30%
>60 años con varios FRCV	>40%

Tabla 1. Estimación global de la prevalencia de ECV silente

Tipo población	Comentarios	Tamaño muestral	TAC/ RMN	Incidencia ECV silente	Edad media población	Referencias
Poblacional	- Cohortes prospectivas - Seguimiento clínico 6,7 años de media	2684	RMN	- OR = 3,6 de ictus en pacientes con ECV silente (vs sin ECV)	58 (SD =7)	(Bokura et al. 2005)
Voluntarios sanos	- The Austrian Stroke Prevention Study - RMN seriadas (0-3-6 años) - Se miden cambios en la RMN	329 (Austria)	RMN	- Incidencia anual de ECV silente = 3%	60,2 (SD=6,3)	(Schmidt et al. 2005)

Tabla 2. Estudios sobre incidencia. OR: Odds Ratio

Tipo población estudio	Comentarios	Tamaño muestral	TAC /RMN	Prevalencia ECV silente	Edad media población	Referencias
Estudios Poblacionales	- The Northern Manhattan Study (NOMAS) - Pacientes sin ictus $\geq 40a$ - Multiétnico	892 (USA)	RMN	17,7%	71,3	(Wright et al. 2008; Prabhakaran et al. 2008)
	Framingham Offspring Study	2040	RMN	10,7%	Población= 58 ECVs=61	(Das et al. 2008)
	The Ohasama Study	958 (Japón rural)	RMN	48,6%	ECVs=68 (SD=5) Población=66 (SD=5,7)	(Aono et al. 2007)
	Memory and Morbidity in Augsburg Elderly (MEMO)	267 (Alemania)	RMN	12,7%	Rango (65-83)	(Schmidt et al. 2004)
	- National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA)	1721 (Japón)	RMN	10,3%	40-79 años ECVs= 69 (SD=8) No ECVs=58 (SD=11)	(Kohara et al. 2003)
	- Rotterdam Scan Study (RSS) - Cohorte en seguimiento 4,2 años - Estudios transversales	1077	RMN	-Prevalencia ECVs = 21% - OR de ictus = 3,9 (ECVs vs. no ECVs)	76 (60-90)	(Vermeer, Den Heijer, et al. 2003)
	- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study - Cohortes y Transversales	1890 (USA)	RMN	15,3%	76 (55-72)	(Bryan et al. 1999; Windham et al. 2012)
	Cardiovascular Health Study (CHS)	3397 (USA)	RMN	28%	76	(Price et al. 1997)

Tabla 3. Estudios poblacionales sobre prevalencia de ECV silente (1) ECVs: ECV silente

Tipo población / estudio	Comentarios	Tamaño muestral	Método diagnóstico	Prevalencia ECV silente	Edad media población	Referencias
Estudios Poblacionales	- Hisayama Study Prospectivo poblacional durante 26 años -Con o sin patología neurológica	966 (Japón)	Autopsia	12,9%	Población: 74 ECVs=78,3 (SD=9,5) No ECV =67,1 (SD=17,9)	(Shinkawa et al. 1995)
	- Sin patología neurológica - Sólo se consideran lesiones lacunares	246 (Japón)	RMN	13%	66 (SD=6,1) rango (37-81)	(Kobayashi et al. 1991)
	Voluntarios sanos	480 (Japón)	RMN	20,8%	51,5 (SD=7,8)	(Matsumoto et al. 2007)
	Voluntarios sanos	147 (Japón)	RMN	36%	68 (SD=9,7)	(Kario, Shimada, et al. 2001)
	Pacientes consecutivos en que se realizaban RMN como rutina	994 (Corea)	RMN	5,8%	ECVs=58,4 (SD=8,2) No ECVs = 48,5 (SD=7,3)	(Lee et al. 2000)

Tabla 4. Estudios poblacionales sobre prevalencia de ECV silente (2) .

ECVs: ECV Silente

Tipo población	Comentarios	Tamaño muestral	TAC/ RMN	Prevalencia ECV silente	Edad media población	Referencias
Enfermedad coronaria		493	RMN	32% (17-60)	60 (rango 34-84)	(Hoshide et al. 2001; Uekita et al. 2003; Giele et al. 2004)
		92	TAC	28%	66,2 (SD=10,4)	(Tanaka et al. 1993)
Aterosclerosis carotídea asintomática		189	RMN	23%	68 (rango 45-82)	(Mathiesen et al. 2004)
	Extraído del estudio ACAS (40-79 años)	1132	TAC	15%	61,1% (< 70 años)	(Brott et al. 1994)
Fibrilación Auricular		72	RMN	32%	68	(Hara et al. 1995)
	Metaanálisis	5315	TAC	22%	rango 50-86	(Kalantarian et al. 2014)
Enfermedad vascular (no neurológica)	Second Manifestations of ARterial disease (SMART) study	308	RMN	17%	58	(Giele et al. 2004)

Tabla 5. Estudios sobre prevalencia de ECV silente en poblaciones de riesgo (1)

Tipo población	Comentarios	Tamaño muestral	TAC RMN	Prevalencia ECV silente	Edad media población	Referencias
Factores de riesgo cardiovascular		788	RMN	39 %(21-51)	67 (rango 40-93)	(Hougaku et al. 1994; K Kario et al. 1996; K. Kario et al. 1996; Fujishima et al. 2000; Hoshi et al. 2005; Eguchi et al. 2004)
Sd metabólico		1256 (Japón)	RMN	15,7%	Población de >65	(Kwon et al. 2009)
		1588 (Japón)	RMN	5,5%		(Kwon et al. 2006)
Fumadores		119 (Japón)	RMN	26,9%	60,9 (SD=7,3)	(Yamashita et al. 1996)

Tabla 6. Estudios sobre prevalencia de ECV silente en poblaciones de riesgo (2)

Tipo población	Comentarios	Tamaño muestral	TAC RMN	Prevalencia ECV silente	Edad media población	Referencias
HTA		976 (España)	RMN	10 % (IC=9,4-12,2)	65 (IC=61,7-69)	(Delgado et al. 2014)
	Helsinki Aging Brain Study (HABS)	192		29 %	51,6 (20-80)	(Henskens et al. 2008)
		360 (Japón)	RMN	58% (si no asociaban DM) 82% (si asociaban DM)	67,4	(Eguchi et al. 2003)
		40	RMN	25% (si no asociaban DM) 50% (si asociaban DM)	69 (SD=9,2) igual en ambos grupos	(Kario et al. 2005)
		123	RMN	65%	69	(Kario, Matsuo, et al. 2001)
		811	RMN	HTA bata blanca=42% HTA sostenida=53%	HTA bata blanca = 72 (SD=9,9) HTA sostenida = 73 (SD=9,8)	(Kario, Shimada, et al. 2001)
		241	RMN	Hipotensión ortostática=81% HTA ortostática =74% HTA normales =48%	Hipotensión ortostática = 72 HTA ortostática = 75,5 HTA normal =71	(Kario et al. 2002)
		100	RMN	24%	62 (rango 42-81)	(Kato et al. 2006)
	Corea	550		11,1	59,3 (rango 25-85)	(Kwon et al. 2007)
	Italia	195		54,9	67 (SD=1)	(Selvetella et al. 2003)

Tabla 7. Estudios sobre prevalencia de ECV silente en poblaciones de riesgo (3)

Tipo población	Comentarios	Tamaño muestral	TAC / RMN	Prevalencia ECV silente	Edad media población	Referencias
DM		217 (Japón)	RMN	50,4%	67,1 (SD=8)	(Nomura et al. 2010)
		689	RMN	38% (13-82)	62 (rango 41-88)	(Shinoda-Tagawa et al. 2002; Eguchi et al. 2003; Kawamura et al. 2006; Manschot et al. 2006)
Insuficiencia Renal Crónica		296	RMN	51%	58 (rango 48-74)	(K. Kario et al. 1996; K Kario et al. 1996)
Demencia		143	RMN	33%	73	(Matsui et al. 2005)
Depresión		131	RMN	46 %	63 (rango 50-76)	(Fujikawa et al. 1995; Yamashita et al. 2002; Hamada et al. 2003)
Migraña		295	RMN	- Migraña = 8% - Controles sanos = 5%	20-60 años Migraña = 48 (SD=7) - Controles sanos=48,6 (SD=0,6)	(Kruit et al. 2004)
Anemia de células falciformes		59	RMN	30%	22 (SD=7,8) Rango 15-35	(Marouf et al. 2003; Melek et al. 2006)

Tabla 8. Estudios sobre prevalencia de ECV silente en poblaciones de riesgo (4)

Tipo población	Comentarios	Tamaño muestral	TAC / RMN	Prevalencia ECV silente	Edad media población	Referencias
Ictus		1008	RMN	13%	Rango 15-49	(Putaala et al. 2009)
		171	RMN	57%	69	(Adachi et al. 2002)
		209 (Italia)	TAC	38%	71	(Ricci et al. 1993)
		124 (estudio Framingham)	TAC	10,5%	Rango 30-62	(Kase et al. 1989)
		1203 (NINCS)	TAC	11%	69,1	(Chodosh et al. 1988)
AIT o Ictus minor	Dutch TIA trial	2329	TAC	13%		(Herderscheê & van Gijn 1992)

Tabla 9. Estudios sobre prevalencia de ECV silente en poblaciones de riesgo (5)

1.2.3 NEURORRADIOLOGÍA VASCULAR

Para la valoración de la ECV se dispone de diferentes pruebas de imagen, habitualmente complementarias entre sí. La indicación, utilidad y valoración de cada una de ellas depende del contexto clínico.

- **Ictus agudo** (Martí Vilalta 2012)
 - TAC craneal. Por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y eficacia, el TAC craneal es la técnica de elección en pacientes que presentan una focalidad neurológica aguda. Permite descartar razonablemente otras etiologías que pueden cursar con una clínica

similar (hemorragia, hematoma subdural, angiomas cerebrales, procesos expansivos o enfermedades desmielinizantes). Además, aporta información topográfica del infarto y puede demostrar la presencia de lesiones vasculares silentes previas hasta en el 18%. Actualmente, con el TAC se pueden identificar signos precoces de isquemia cerebral entre el 50-100% de los pacientes, dentro de las primeras 6h. Estos signos son:

- Hipodensidad de núcleo lenticular, afectando con mas frecuencia al pálido que al putamen.
- Pérdida del ribete insular por hipodensidad del córtex y confusión de éste con la cápsula externa
- Borrado de los surcos de la convexidad por efecto de masa del edema focal.
- Hipodensidad del parénquima cerebral.
- Signo de la arteria cerebral media hiperdensa. Puede ser precoz o no, y se debe a la presencia de un trombo arterial, habitualmente en el primer segmento de la arteria.
- TAC de perfusión. Técnica indicada sobre todo en caso de tratamiento fibrinolítico. En dicha situación, se realiza un TAC con contraste intravenoso obteniendo primero un mapa de difusión que aporta una imagen precoz y relativamente precisa de la extensión del tejido infartado. Posteriormente, se realiza el TAC de perfusión que aporta un mapa del flujo sanguíneo cerebral. Con ambas técnicas combinadas y,

analizando las áreas de discordancia, se obtienen varios mapas hemodinámicos que tienen como objetivo detectar la extensión de la zona de penumbra.

- RMN cerebral. Ofrece una imagen de la zona de ischemia aguda (brillante en difusión DW) que habitualmente es mas extensa que la detectada por el TAC de perfusión. Aún así, por causas prácticas, se usa poco en fase aguda del ictus.
- **Leucoaraiosis** (Martí-Vilalta 2012) Es el término usado para definir la afectación vascular difusa de la sustancia blanca. Puede observarse en el TAC como hipodensidades y, sobre todo, en la RMN como hiperintensidades en T2, DP y FLAIR. Pueden presentarse en áreas subcorticales, centros semiovais, zona periventricular, sustancia blanca profunda o bien, ser de distribución múltiple. Se caracteriza por no seguir un territorio vascular específico. Las distintas secuencias en RMN permiten distinguir entre leucoaraiosis y otro tipo de lesiones.
- **Lesiones lacunares** (Martí-Vilalta 2012)
 - TAC craneal. Ya comentado en “ictus agudo”
 - RMN craneal: Es la técnica con mayor sensibilidad para detectar ictus lacunares (78%). En las secuencias DW la sensibilidad para detectar lesiones lacunares agudas puede llegar al 95%.

A pesar de que las definiciones de las patologías están claras, los estudios realizados sobre ECV silente no mantienen unos criterios

todo lo constantes que sería deseable. En una revisión de 45 estudios sobre ECV silente con RMN analizan las fuentes de heterogeneidad (Zhu et al. 2011). Éstas son principalmente 3:

1. Diferentes tipos de RMN en lo referente a secuencias, parámetros y tamaño de cortes. La mitad de los estudios se realizaron con cortes mayores de 6mm pero también los hubo de 2-0,5 mm. Mayor grosor implica menor capacidad de detectar lesiones
2. Variable diagnóstica usada para identificar la ECV:
 - Algunos estudios definieron ECV como secuencias hipointensas en T1 e hipertensas en T2. Esto pudo llevar a la sobreestimación de la frecuencia de ECV: lesiones de este tipo, una vez valoradas en necropsias puede ser:
 - Infartos completos/incompletos
 - Gliosis
 - Áreas de desmielinización
 - Espacios de Virchow-Robin (VRS) o espacio perivasculares dilatados.
 - Quistes
 - Tejido normal
 - Otros estudios solamente consideraron lesiones vasculares aquellas ya cavitadas con densidad líquido dentro. Esto puede hacer subestimar de la frecuencia de ECV: sólo los infartos completos se llenan de LCR
3. Criterios usados para diferenciar ECV de VRS. Ésta parece ser la mayor fuente de error. Los VRS se pueden observar en un 13% de los adultos sanos y en un 3% de los niños entre

20 meses y 16 años. Éstos tienen un aspecto lineal o fusiforme de la misma señal el LCR en todas las secuencias. Los menores de 3 mm se consideran una variante anatómica sin significado clínico. Los de mayor tamaño, aunque no se consideran patológicos, sí se han relacionado con el envejecimiento, enfermedades vasculares, demencia, lesiones desmielinizantes y traumatismos craneoencefálicos (Medrano Martorell et al. 2012) Por encima de los 65 años, su presencia muy frecuente. En la mayoría de estudios las lesiones menores 3mm no se consideraron ECV ya que el riesgo de ser VRS es era muy alto, pero ésta es una diferenciación arbitraria

Teniendo en cuenta todo lo comentado, hay argumentos en contra y a favor de considerar la ECV silente como un tipo de ictus (Sacco et al. 2013).

A favor. El sustrato patológico es el mismo. Del mismo modo que en la definición actual de *infarto de miocardio* se indica que, si patológicamente es un infarto, así se ha de considerar independientemente de si ha producido síntomas o no. De hecho, se prefiere el termino *infarto de miocardio previo* al de *infarto de miocardio silente*.

En contra. La variabilidad en los estudios y el hecho de que, su inclusión en la definición de ictus supone aumentar la prevalencia del mismo con el consiguiente aumento de pruebas diagnósticas.

1.2.4 MANEJO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

En la población general, la presencia de algún tipo de ECV obliga a una valoración global del paciente, cuya extensión y complejidad dependerá de la edad y de la situación funcional del mismo.

En todos los pacientes con ECV es imprescindible realizar pruebas de neuroimagen, electrocardiograma, radiografía de tórax, analítica con hemograma, coagulación, función renal, ionograma y proteinograma, y valorar los factores de riesgo cardiovascular clásicos (Hemoglobina glicada, presión arterial, colesterol total, fracciones y triglicéridos)

Si se trata de un paciente joven se recomienda además, completar el estudio con perfil autoinmune, estudio de trombofilias, serologías, ecocardiograma transtorácico o transesofágico y Holter electrocardiograma. En algunos casos y ,dependiendo de la situación, puede necesitarse incluso estudios genéticos, análisis del LCR u otros estudios más específicos.

En todo paciente con ECV además, se precisa un estudio vascular carotideo para descartar estenosis significativas sobre las que se pueda realizar algún tipo de revascularización. Habitualmente, se inicia el estudio con un doppler carotideo como despistaje y, en caso de precisarse, completar el mismo con angioTAC o angioRMN de troncos supraórticos que determinará el grado exacto de estenosis. Si ésta es mayor del 70%, está indicado realizar algún tipo de revascularización (habitualmente endarterectomía). En este caso, es necesario diferenciar si estamos ante un paciente con ECV sintomática o bien, si se trata de un

paciente que clínicamente nunca ha presentado clínica (Serena et al. 2013).

Pacientes sintomáticos:

- Ataque Isquémico Transitorio (AIT): Tras un AIT, si no se instaura tratamiento, el riesgo de presentar un ictus es del 10% el primer año. Durante el 2º y el 3º año el riesgo se mantiene en una tasa anual del 6% y, a partir de los 4 años disminuye. Si se detecta una estenosis carotídea y se realiza una endarterectomía, el riesgo de ictus desciende hasta menos del 1% (Sze et al. 1988).

- Ictus: La tasa de recurrencia anual del ictus es del 9% y no disminuye con el tiempo (Sacco et al. 1989). La endarterectomía carotídea disminuye este riesgo hasta menos del 2% al año (Makhoul et al. 1993). De manera global, se desestima la cirugía en pacientes con severos déficits residuales.

Pacientes asintomáticos

La estenosis carotídea asintomática es una indicación frecuente y en constante debate de las endarterectomías. Una estenosis carotídea mayor del 70% se asocia a un riesgo de ictus del 3 al 5% por año de seguimiento (Norris et al. 1991). La selección de los pacientes es fundamental, recomendándose la endarterectomía únicamente en pacientes con buen estado clínico, una esperanza de vida superior a 5 años y en centros con una morbilidad perioperatoria menor del 3% (Goldstein et al. 2001).

Una alternativa a la endarterectomía carotídea, bastante menos invasiva, es la angioplastia con stent. Se realiza mediante arteriografía evitando puntos especialmente complicados. Evita el

clampaje de la arteria y la anestesia general necesarios en la endarterectomía carotídea. Además, precisa una hospitalización más breve. Se utiliza en determinadas situaciones en que hay contraindicaciones para la endarterectomía (Guimaraens et al. 2002).

Es importante recordar que todas estas actuaciones no tienen como objetivo el tratamiento de la ECV establecida sino la prevención de recurrencias sintomáticas. Es decir, en el caso de las estenosis carotídeas asintomáticas, el escenario clínico es el de indicar una cirugía como prevención primaria en un paciente que nunca ha presentado síntomas derivados de ECV. Dado que las intervenciones sobre carótidas, en especial las endarterectomías, no están exentas de complicaciones severas, es necesario establecer claramente y conocer los riesgos propios de la población sobre la que estamos actuando.

1.3 ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

(Kaplan et al. 2009; Gaebel & Zielasek 2015)

1.3.1 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La psicosis es un síndrome clínico compuesto por varios síntomas, no una entidad nosológica. El primero en usar el término *psicosis* fue Ernst von Feuchtersleben en 1845, difundiéndose éste rápidamente a otros autores. A finales del siglo XIX ya se usaba ampliamente y se subdividía en *somatopsicosis*, *autopsicosis* y *allopsicosis*, lo cual indicaba ya la heterogeneidad de la entidad.

Actualmente el término *psicosis* hace referencia a un grupo de trastornos mentales en que el paciente pierde el adecuado juicio de la realidad. Esto sucede en varias patologías tan diferentes como las demencias, los síndromes confusionales, los trastornos psicóticos inducidos por tóxicos, el retraso mental o el autismo. Por ello, se prefiere restringir el término *trastorno psicótico* a aquellas patologías en que la clínica predominante sea la psicótica, es decir, en la esquizofrenia, los trastornos delirantes crónicos, el trastorno esquizoafectivo y el no especificado. En la última clasificación del DSM V estas patologías se engloban en la categoría “Trastorno del Espectro Esquizofrénico y otros Trastornos Psicóticos” (Rus Calafell & Lemos Giráldez 2014)

En todos ellos, la clínica que más destaca, la que más se reconoce y la que altera más el entorno del paciente son: los delirios, los trastornos de la sensopercepción y los trastornos del contenido, del curso y de la forma del pensamiento.

- Trastornos de la sensopercepción. Todos ellos pueden ser auditivos (los más frecuentes), visuales, táctiles, olfativos, gustativos y/o somáticos:
 - Ilusiones: deformaciones de una percepción real.
 - Alucinaciones verdaderas: percepciones sin objeto y sin crítica.
 - Alucinosis: alucinaciones con crítica preservada.
 - Pseudoalucinaciones: percepciones situada en el interior del paciente, sin objeto y sin crítica.
- Trastornos del contenido del pensamiento (delirios o ideas delirantes) Son creencias falsas basadas en una inferencia errónea de la realidad, y que son irrefutables con la lógica.

Pueden ser primarias o secundarias (más presentes en trastornos afectivos). Habitualmente derivan de una interpretación errónea de un suceso que sí ha sucedido en la realidad.

- Trastornos del curso y de la forma del pensamiento. Bradi o taquipsiquia, perseveración, disgregación, incoherencia, tangencialidad, circunstancialidad, asociaciones laxas, bloqueos y neologismos.

1.3.2 ESQUIZOFRENIA

Definición

Se trata de un síndrome clínico de curso crónico y deteriorante a nivel cognitivo, físico y social. Se caracteriza por una gran variedad de síntomas, entre los que predominan las alteraciones de la conducta, del pensamiento y del lenguaje. Hay afectación de la afectividad y preservación de la orientación.

Su prevalencia es aproximadamente un 1% de la población, con una incidencia aproximadamente entre 15-20/100.000 habitantes y año. Hay una cierta agregación familiar, y la edad de comienzo habitual está entre los 15-25 años, siendo algo mas tardía en mujeres. A diferencia de los hombres, la mujeres presentan una distribución bimodal, con dos picos de incidencia: uno entre los 25-35 años, y otro durante la madurez. La clínica dura toda la vida, pero la afectación varía a lo largo del tiempo. No hay claras diferencias en la incidencia entre sexos, culturas o grupos étnicos; pero sí parece que puede ser más frecuente en inmigrantes durante

la primera generación y en nacidos en áreas urbanas de países industrializados.

Etiopatogenia

La etiología exacta de la esquizofrenia es desconocida. Se han señalado factores sociales y ambientales (infecciones víricas, causas autoinmunes, nutricionales, tóxicas, etc.) que actuarían sobre una predisposición genética, como origen de ésta. Sí se ha demostrado que una excesiva actividad dopaminérgica es la principal responsable de los síntomas positivos. En el resto de síntomas están implicados otros neurotransmisores como serotonina, noradrenalina, GABA, sustancia P, glutamato, acetilcolina y nicotina. Además, tanto en los estudios neuropsicológicos como en pruebas de neuroimagen funcional, se ha demostrado la presencia de disfunción frontal, atrofia focal del hipocampo, amígdala, circunvolución parahipocampal y, en algunos casos, de los ganglios de la base y del tálamo. Se ha descrito también, aumento ventricular y reducción de simetría cerebral. Actualmente, se considera que la esquizofrenia afecta de forma general a vías o circuitos funcionales más que a áreas específicas.

Curso natural y clínica

En la esquizofrenia se pueden distinguir 3 fases:

- Fase prodrómica o premórbida. Meses previos al brote psicótico puede haber pequeños cambios de la personalidad, abandono de actividades sociales, retraimiento, irritabilidad, pasividad, molestias físicas vagas o interés en nuevas actividades.

- Fase psicótica o brote. Aparecen alteraciones de la percepción (sobre todo alucinaciones auditivas) y alteraciones del pensamiento. Hay una importante desorganización de la conducta llegando incluso a fases catatónicas.
- Fase residual. Predominan las alteraciones de la afectividad, abandono social y las conductas extrañas.

En las fases psicóticas hay una pérdida del contacto con la realidad pero en la fases prodrómica y residual se puede preservar un correcto juicio de la realidad.

El DSM-IV exige una duración (incluyendo pródromos, psicosis aguda y fase residual) mayor a 6 meses, y un período de síntomas psicóticos de aproximadamente 1 mes con una clara repercusión del trastorno en el funcionamiento social, académico o laboral del paciente.

Los síntomas clásicos habitualmente se diferencian en positivos y negativos:

- Los síntomas positivos son los derivados de la enfermedad y no son parte de la experiencia normal. Consisten en ideación delirante, alucinaciones, desorganización del pensamiento y conducta bizarra. Puede existir excitabilidad, angustia, comportamiento agresivo o inquietud motora.
- Los síntomas negativos son propiedades fisiológicas normales del funcionamiento psicológico que se deterioran por la enfermedad. Nacen de la disminución de las funciones psicomotoras que incluyen empobrecimiento del pensamiento manifestado por restricción en la cantidad y contenido del

lenguaje (alogia), falta de energía (abulia), falta de interés (apatía) y dificultad para considerar placenteras actividades que anteriormente sí lo eran (anhedonia).

La capacidad cognitiva también se ve afectada en algunos dominios. Predominan las alteraciones en la atención, la memoria, el aprendizaje, el procesamiento de la información, la elaboración de ideas y las alteraciones ejecutivas como planificación o adaptación al entorno.

Subtipos (o *especificadores sintomáticos* según DSM V) (Rus Calafell & Lemos Giráldez 2014; Regier et al. 2013)

- Esquizofrenia paranoide. En ella predomina la clínica delirante. Es la más frecuente, la de inicio más tardío, la que mejor responde al tratamiento y la que deteriora menos al paciente.
- Esquizofrenia desorganizada o hebefrénica. En ella predominan las alteraciones graves de la conducta (aspecto físico extraño, desinhibición, desorganización) y de la afectividad (inapropiada). Es la de inicio más precoz y la de peor pronóstico.
- Esquizofrenia catatónica (eliminada en el DSM V). El síndrome catatónico completo se caracteriza por alteración de la psicomotricidad con inmovilidad y estupor, negativismo o mutismo extremo, posturas y movimientos anormales sin un propósito evidente, y ecosíntomas (ecolalia, ecopraxia, ecomimia). Habitualmente precisa terapia electroconvulsiva.
- Esquizofrenia indiferenciada. Es la forma que presenta características de varios subtipos.
- Esquizofrenia residual. Situación en que, tras un brote psicótico, desaparecen los síntomas positivos y predominan los negativos.

Especificadores de curso (DSM V) (Regier et al. 2013):

- 1) primer episodio, actualmente episodio agudo.
- 2) primer episodio, actualmente en remisión parcial.
- 3) primer episodio, actualmente en remisión total.
- 4) episodios múltiples, actualmente episodio agudo.
- 5) episodios múltiples, actualmente en remisión parcial.
- 6) episodios múltiples, actualmente en remisión total.
- 7) continuo (gran variedad de síntomas).
- 8) inespecífico.

Tratamiento

Debe apoyarse tanto en el manejo farmacológico con antipsicóticos de primera (APG) o de segunda generación (ASG), como psicológico (psicoterapia individual, grupal, de familia y rehabilitación funcional). Se tratará mas adelante en el texto.

1.3.3 TRASTORNO DELIRANTE CRÓNICO

(Kaplan et al. 2009)

Es un forma infrecuente de psicosis caracterizada por la aparición insidiosa de un delirio bien estructurado y monotemático. Éste desencadena una reacción emocional adecuada, sin deterioro psicológico pero sí social. Aparece con más frecuencia en mujeres

de mas de 40 años. No hay agregación familiar pero hay poblaciones con especial riesgo (sordos, inmigrantes, presos, personas con bajo nivel socioeconómico, etc.). Tradicionalmente se ha considerado que no hay alucinaciones, pero este datos es, a veces, difícil de valorar.

Los principales delirios son los de persecución, de celos (o síndrome de Otelo), de enfermedad (como el delirio de parasitación), el megalomaniaco y el de amores (síndrome de Clerambault o erotomanía)

El curso es crónico y con poca adhesión al tratamiento, por lo que se prefieren los antipsicóticos en forma de liberación retardada o *depot*. Habitualmente, no se consigue la desaparición del delirio, pero sí su encapsulación.

1.3.4 TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

Es una entidad controvertida en la que se incluyen los pacientes que cumplen criterios diagnósticos tanto para trastornos afectivos recurrente como para esquizofrenia, en la que aparecen síntomas incongruentes con su estado de ánimo. Los criterios diagnósticos se han modificado parcialmente en el DSM V (Regier et al. 2013). Actualmente, se incide en que el diagnóstico debe realizarse de manera longitudinal, así que es necesario que el episodio afectivo mayor esté presente durante la mayor parte del trastorno.

1.3.5 OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Trastorno esquizofreniforme (duración entre 1 – 6 meses) y **trastorno psicótico breve** (menos de 1 mes de duración). Son episodios psicóticos de inicio súbito y de duración más breve que la esquizofrenia, que suelen aparecer en pacientes con trastornos de personalidad, que están más relacionados con factores precipitantes y que tienen mejor pronóstico. La remisión es completa.

Trastorno psicótico compartido (“folie à deux”). Casos raros en los que una o más personas presentan síntomas psicóticos inducidos por la convivencia con un paciente con otro trastorno psicótico, llamado “inductor”.

Trastorno psicótico no especificado. Trastorno en que aparece sintomatología psicótica, pero en el que, o bien por falta de información, por información contradictoria o por otro motivo, no se cumplen los criterios diagnósticos de otros trastornos psicóticos definidos.

1.4 SALUD VASCULAR EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS

1.4.1 FACTORES DE RIESGO VASCULAR

La mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes con TP comentada previamente es debida a tasas significativamente mayores de casi todos los FRCV, al estilo de vida, al consumo de fármacos antipsicóticos (Allison & Casey 2001; Meyer et al. 2008;

Leucht et al. 2009) -sobre todo a dosis altas- (Torniainen et al. 2014) y en general, a un peor control de la salud en su definición más global (Brown 1997; Hennekens et al. 2005; Montejo 2010; Thornicroft 2011). En los últimos años además, se están identificando ciertos agentes ambientales infecciosos que puedan contribuir a este exceso de morbilidad, como son el Ebstein –Barr Virus y el Herpes Virus Simple (Dickerson et al. 2014).

Las frecuencias de los FRCV en la población general son, aproximadamente: HTA 25-40%; DM 4-12%, tabaquismo 20-40%, DLP 6-40% y sobrepeso hasta 48% (Torquero 2006, Medrano 2005). En los pacientes con esquizofrenia se han descrito tasas significativamente mayores de casi todos ellos. Hay series que describen frecuencias de DM del 13% y de tabaquismo o sobrepeso cercanas al 70% (Wildgust & Beary 2010; Allison et al. 1999; Davidson et al. 2001). El estilo de vida, la dieta, los tóxicos y las enfermedades asociadas a éstos también juegan un papel importante. Todo ello contribuye a que los pacientes con esquizofrenia tengan un riesgo hasta triplicado de desarrollar un síndrome metabólico (De Hert et al. 2011; Saari et al. 2005; Wirshing 2004).

Así como en los últimos años se han publicado varios textos y revisiones sobre la predisposición de los pacientes con esquizofrenia a presentar enfermedades cardiometabólicas (Meyer & Stahl 2009), hay pocos estudios que muestren que se pueden realizar intervenciones efectivas sobre ellos, y ninguno a largo plazo, prospectivo que muestre el impacto de éstas en la mortalidad (Wildgust & Beary 2010).

El riesgo cardiovascular global se mide habitualmente con la fórmula Framingham. Ésta tiene en cuenta la edad, las cifras de presión arterial sistólica, de colesterol HDL y total, el género, la toma de fármacos antihipertensivos y la presencia o no de DM y de tabaquismo. Con estos datos se obtiene un porcentaje (Framingham Risk Score, FRS) que se interpreta como el riesgo de presentar un evento cardiovascular a los 10 años. Se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia tienen valores significativamente elevados de este índice tanto en hombres (9.4% vs 7.0%) como en mujeres (6.3% vs 4.2%), cuando se comparan con controles apareados por edad, raza y género, y tras controlar el índice de masa corporal (Goff et al. 2005).

El manejo y diagnóstico de la patología somática en pacientes con esquizofrenia presenta ciertas dificultades: puede ser difícil diferenciar entre la aparición de clínica somática y ciertos efectos secundarios de fármacos antipsicóticos (Kozumplik et al. 2009), estos pacientes presentan quejas físicas en estadios más avanzados de sus enfermedades somáticas y pueden tener dificultades para reconocer y hacer frente a sus síntomas (Oud & Meyboom-de Jong 2009, Mitchell & Lord 2010). Además, los médicos no psiquiatras, en general, no disponen de guías clínicas adaptadas al manejo de la comorbilidad somática en pacientes psiquiátricos. De hecho, cuando se estudia cómo se aplican las guías de actuación general en estos pacientes, los resultados no son los deseables. Se observa que los pacientes con antecedentes psicóticos no reciben los tratamientos destinados al control de FRCV y al tratamiento de las situaciones de riesgo del modo en que se recomienda en las guías médicas, a pesar de que presentan una mayor mortalidad que la población general. Hay datos sobre el

menor uso estatinas (OR=0.51), beta bloqueantes (OR=0.82) y sobre la menor indicación de by-pass cardíaco (OR=0.35) (Kisely et al. 2009). También parece que se realizan menos arteriografías cerebrales, que se inicia menos la anticoagulación y que tienen menos posibilidades de ser hospitalizados por un patología somática (OR=0.65) (Wahlbeck et al. 2011; Raedler 2010; Kisely et al. 2009). El hecho de que estos pacientes no reciban un tratamiento óptimo probablemente esté en relación con el exceso de muerte prematura, por lo que debe ser claramente identificado (Mitchell & Lord 2010).

Con el fin de minimizar estos riesgos y diferencias, se vienen elaborando, desde el año 2000, una serie de guías y recomendaciones destinadas al control de riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia. Por orden de frecuencia se recomiendan determinaciones de: glucosa en ayunas, índice de masa corporal, triglicéridos, diámetro de cintura, colesterol total, HDL, LDL, tensión arterial y monitorizar la aparición de clínica de diabetes. Además, se recomienda actividad física, dieta, psicoeducación del paciente y de la familia, tratamiento de las alteraciones de los lípidos, de la glucosa, abstención del tabaco y remitir al médico especialista de referencia en caso de precisar tratamiento (De Hert et al. 2011).

1.4.2 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La relación entre la ECV y la patología psiquiátrica se ha investigado ampliamente en la literatura en los últimos años. Sin embargo, la mayor parte de los textos hacen referencia al desarrollo

de clínica neuropsiquiátrica tras un evento cerebrovascular (Chen & Tzeng 2010; Santos et al. 2009) .

Mucho menos frecuentes son los textos sobre la presencia de ECV en pacientes con patología psiquiátrica de base, y aún más difíciles de encontrar, aquéllos que hacen referencia en concreto a la ECV silente como hallazgo en pacientes con trastornos psiquiátricos (Avdibegović et al. 2007; Fujikawa et al. 1995). Los datos publicados sobre el tema, además, son contradictorios. En una extensa revisión bibliográfica de 2008, destinada a desarrollar un documento de consenso a nivel español sobre la salud física de los pacientes con esquizofrenia (Sáiz Ruiz et al. 2008), se analizaron 20 estudios que hacen referencia a las complicaciones neurológicas de dichos pacientes. De todos ellos, sólo uno (Sokal et al. 2004) lo hace sobre la prevalencia de ictus. En él, se describen específicamente las mismas cifras que en la población general, salvo en el subgrupo de pacientes con esquizofrenia ingresados, en que parece ser inferior. Es más, en un texto de 2011, se describe que los pacientes con esquizofrenia, en los primeros 90 días tras presentar un ictus, tienen una mortalidad más baja que la población general (Kang et al. 2011).

Sin embargo, varios textos han descrito un riesgo aumentado de ECV en los pacientes con esquizofrenia, así como ciertas particularidades en la evolución de la ECV en estos pacientes (Sokal et al. 2004; Kang et al. 2011). En un estudio de 2008 observaron como, en los 5 años siguiente a haber precisado un ingreso por exacerbación aguda de su patología psiquiátrica de base, pacientes jóvenes con esquizofrenia presentaban el doble de posibilidades de desarrollar un ictus, comparados con controles

ingresados por una apendicectomía. Este riesgo era mucho mayor en mujeres que en hombres (Lin et al. 2008). Otros textos también hacen referencia a mayores tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en mujeres con esquizofrenia (Lahti et al. 2012) y, en general, a tasas de mortalidad por ECV mayores que en la población general (Brown et al. 2000).

En la reunión de la Sociedad Española de Neurología del año 2010 se presentaron 2 pósters con series de 58 y 42 casos de consultas realizadas de psiquiatría a neurología donde sólo se describe un caso diagnosticado de ECV. En ellos, sin embargo, sólo se hace referencia al diagnóstico principal y no a la comorbilidad ya presente o no relevante en la valoración de ese momento (Martínez-Salio A, Sierra-Hidalgo F, Correas-Callero & Fernández E, Ruiz-Morales J 2010; Piñol-Ripoll G, Boné B, Purroy F, Quílez A, Sanahuja J & Al. 2010).

En los pacientes con esquizofrenia o psicosis paranoide de inicio tardío, con características clínicas diferentes a los de inicio precoz (Tonkonogy & Geller 1999), se han descrito hasta 3 veces más de hiperintensidades de sustancia blanca que podrían ser de origen isquémico en la RMN (Tonkonogy & Geller 1999), sobre todo en las zonas periventriculares y en el tálamo (Sachdev et al. 1999; Sachdev & Brodaty 1999).

Es difícil saber hasta qué punto la frecuencia de ECV silente en pacientes con trastornos psicóticos observada en nuestros estudios está aumentada sobre la esperable en su grupo de edad y comorbilidad, ya que los datos sobre la frecuencia de ECV silente en la población general son dispares como se ha mostrado en el punto 1.2.2.

1.4.3 ENVEJECIMIENTO PRECOZ EN ESQUIZOFRENIA

Ya se ha comentado que los pacientes con esquizofrenia presentan un riesgo elevado de muerte prematura por diferentes causas. Actualmente se considera que la esquizofrenia se asocia a un envejecimiento fisiológico y estructural acelerado que afecta desde un nivel molecular a todas las estructuras corporales, no sólo al cerebro (Kirkpatrick et al. 2008; Papanastasiou et al. 2011; Jeste et al. 2011). De hecho, algunos autores proponen considerar la esquizofrenia como un tipo especial de progeria segmentaria (Papanastasiou et al. 2011)

La inflamación, la activación inmune y el estrés oxidativo están implicados en la biología del envejecimiento, en las enfermedades relacionadas con la edad y en la esquizofrenia. Determinados indicadores de envejecimiento son más prevalentes tanto en pacientes con esquizofrenia como en sus familiares (Fernandez-Egea et al. 2009; Okusaga 2014). Estos son: aumento de la proteína C reactiva, disminución de la longitud de los telómeros en células mononucleares, disminución de algunas citoquinas (IL-2) y aumento de otras (IL-1RA, sIL-2R, y IL-6), alteraciones en los radicales del oxido nítrico, déficit de antioxidantes como glutatión, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, ácido úrico, albumina y bilirrubina, e incluso alteraciones genéticas que afectan a la cadena respiratoria mitocondrial (Ng et al. 2008; Fan et al. 2007; Zhang et al. 2007).

En la población general se describe la paradoja del envejecimiento, según la cual, con la edad y, a pesar de un progresivo declive físico y de algunas funciones cognitivas, la percepción de la situación psicosocial global mejora. En los

pacientes con esquizofrenia esta paradoja es aún mas llamativa. El deterioro físico es más rápido que en la población general pero la situación psicosocial, al mejorar los síntomas psicóticos, al haber menos brotes agudos y al mejorar el autoconocimiento, tiende a la mejoría. El declive cognitivo no se ve acelerado por el hecho de presentar esquizofrenia, pero hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan, de base, tasas mas altas de deterioro cognitivo leve (Jeste et al. 2011).

1.5 INFLUENCIA DE LOS FÁRMACOS

1.5.1 ANTIPSICÓTICOS EN MONOTERAPIA

La aparición de las fenotiazidas, en 1952, supuso una revolución en el tratamiento de los trastornos psicóticos. Bloquean a nivel central los receptores dopaminérgicos D2. En concentraciones terapéuticas bloquean también los receptores de serotonina 5-HT2 y, con diferente sensibilidad, algunos subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Por tanto, además de la acción antipsicótica, poseen otras acciones farmacológicas. Los primeros antipsicóticos, de primera generación, típicos, o neurolepticos, fueron sintetizados sobre todo a partir de estas primeras fenotiazidas (Tabla 10). Tenían fundamentalmente acción antidopaminérgica, eran eficaces sólo en los síntomas positivos y se asociaban a importantes efectos secundarios extrapiramidales e hiperprolactinemia (Ceruelo & García 2007). En la década de los 60 nacieron los antipsicóticos de segunda generación, o atípicos, con la

clozapina (CLZ). Tiene menos efecto dopaminérgico y mayor afinidad serotoninérgica, por lo que son eficaces también en el control de los síntomas negativos. Actualmente hay 7 comercializados (Tablas 10,11) y son el tratamiento de primera elección en la esquizofrenia. Comparados con los de APG son mejor tolerados, causan menos efectos extrapiramidales, pero producen más efectos adversos metabólicos y cardiovasculares (Leucht et al. 2009; Meyer et al. 2008; Allison & Casey 2001).

Familia	Estructura	Principio activo
Antipsicóticos de primera generación	Fenotiazidas	Clorpromazina
		Flufenazina
		Levomepromazina
		Perfenazina
		Pipotiazina
		Tiopropereazina
		Trifluoperazina
	Butirofenonas	Haloperidol
	Tioxantenos	Zuclopentixol
	Ortopramidas	Amisulprida
Sulpirida		
Tiaprida		
Antipsicóticos de segunda generación		Clozapina
		Olanzapina
		Quetiapina
		Risperidona
		Ziprasidona
		Sertindol
		Aripiprazol

Tabla 10. Clasificación de los principales antipsicóticos. Adaptado de (Ceruelo & García 2007)

Hay evidencia tanto de que los ASG están relacionados con efectos secundarios cardiovasculares y síndrome metabólico (Harris & Barraclough 1998; Casey 2005; Stahl et al. 2009) como de que estos efectos no son los mismos en todos ellos (Meyer et al. 2008; Stahl et al. 2009; Drici & Priori 2007; Brooks et al. 2009).

La elección del antipsicótico a usar en cada paciente debe estar basada tanto en su eficacia como en los posibles efectos adversos y la reversibilidad de los mismos (Tosh et al. 2011; De Hert et al. 2006; Ried et al.). Con el objetivo de identificar ambos aspectos, entre 2001 y 2004 se realizó, en Estados Unidos, el Ensayo clínico CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), un extenso estudio multicéntrico aleatorizado y controlado sobre pacientes con esquizofrenia en tratamiento antipsicótico (Daumit et al. 2008).

En la tabla 12 se muestra un resumen general de los principales efectos secundarios cardiometabólicos de los antipsicóticos de segunda generación, comparados con la amisulprida.

Neurotransmisor	Dopamina		Serotonina	Noradrenalina		Histamina	Acetilcolina
Receptor	D1	D2	5-HT2	$\alpha 1$	$\alpha 2$	H1	M1-5
Clozapina	+	+	+	+	+	+	+
Olanzapina	+	+	+	+	-	+	+
Quetiapina	+	+	+	+	+/-	+	+/-
Risperidona	-	+	+	+	+	+	-
Ziprasidona	-	+	+	+	-	+	-
Aripiprazol	+/-	+	+	+	-	+	-

Tabla 11: Bloqueo de los neurotransmisores de los antipsicóticos atípicos. Adaptado de (Ceruelo & García 2007)

	Aumento de peso	de DLP	DM	Aumento intervalo QT	FRS
Amisulprida	+	-	+	-	
Aripiprazol	-	-	-	-	
Clozapina	+++	++	+++	+	
Olanzapina	+++	++	+++	-	+
Quetiapina	++	+	++	-	+
Risperidona	++	+/-	++	++	
Ziprasidona	+/-	-	-	++	-

Tabla 12: Efectos secundarios de los antipsicóticos. Adaptado de (Ventriglio et al. 2015). FRS: Framingham Risk Score

De manera global, parece claro que los ASG que tienen más efecto metabólico son clozapina (CLZ) y OLZ (riesgo de síndrome metabólico 43.9%-34.8%) (Newcomer & Haupt 2006; Haupt 2006) seguidas de RSP y quetiapina (QTP). Los que tienen menos efectos secundarios metabólicos son ziprasidona (ZPR) (riesgo de síndrome metabólico 37.7%-29.9%) y aripiprazol (ARIP). Sin embargo, hay resultados contradictorios sobre el efecto de RSP, QTP, ZPR y ARIP sobre glucemias y lípidos (Scheepers-Hoeks et al. 2008; Perez-Iglesias et al. 2008; Birkenaes et al. 2008; Casey 2004)

De forma más concreta se ha descrito:

- Factores no modificables. La raza y el género juegan un papel moderado en los efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos. Aunque los varones son más vulnerables de forma global a los FRCV, la muerte cardiovascular está desproporcionadamente incrementada en las mujeres que los toman

(Brooks et al. 2009; Seeman 2009). Además, hay una importante susceptibilidad individual. Se han identificado algunos pacientes jóvenes, con esquizofrenia, que no han recibido nunca tratamiento antipsicótico, como población especialmente vulnerable a aumentar de peso y a sufrir cambios en el metabolismo de la glucemia con los SGA, en su primer episodio psicótico (Pramyothin & Khaodhiar 2010).

- Aumento de peso. Sobre todo con CLZ y OLZ, y menor con ZPR, ARIP, RSP y QTP (Newcomer & Haupt 2006; Manschreck & Boshes). Las diferencias entre ASG se atenúan con el paso del tiempo (Birkenaes et al. 2008). El aumento parece más importante al inicio del tratamiento. Se describe pérdida de peso al cambiar CLZ u OLZ por ZPR o ARIP, que puede ser debida al hecho de dejar de tomar los primeros más que por un efecto real de pérdida de peso con los segundos (Bai et al. 2006).

- Cambios del FRS. En el estudio CATIE se observó aumento con OLZ (+0,5%) y con QTP (+0,3%), y reducción con perfenazina (-0.5%), RSP (-0.6%) y ZPR (-0.6%). En otro estudio (Bushe et al. 2010) se describe en los hombres aumento estadísticamente significativo del 7.69% del FRS con OLZ, y reducción de 11.6% con ZPR. En mujeres, se mantenía el signo de estas diferencias pero de forma no significativa.

- Hiper glucemia. Se describe una incidencia hasta del de 10.1% de DM tras 6 semanas de toma de antipsicóticos, no siempre dependiente de aumento de peso (Montes et al. 2007; Haupt 2006; Birkenaes et al. 2008; Anon 2007). Con los APG hay aumento de riesgo de DM tipo 2 a pesar de su poco efecto en la obesidad abdominal y la dislipemia (Scheepers-Hoeks et al. 2008). En el

estudio CATIE se describieron cambios del metabolismo de la glucosa con CLZ, QTP y OLZ (Meyer 2010). Se estima que el riesgo de desarrollar DM al tomar un APG respecto a un SGA varía entre 46 y 53 nuevos casos/1000 pacientes (Citrome et al. 2007).

- Hipertrigliceridemia. Se ha descrito aumento de triglicéridos con CLZ, OLZ y QTP, y reducción con RSP y perfenazina. Con ZPR se ha descrito tanto falta de efecto como reducción de sus niveles (Del Valle et al. 2006; Mehta et al. 2010) .

- ECV. En el seguimiento, durante 7 años, de una cohorte de más 10.000 pacientes ancianos en tratamiento con AP, se describe que, el uso prolongado (más de 30 días) de AP se asocia con un riesgo elevado de desarrollar algún evento cerebrovascular agudo. Además, se observa que este riesgo es el mismo para SGA que para APG (Mehta et al. 2010).

- Efecto del cambio del antipsicótico. Hay estudios que muestran que tras el cambio de RSP a OLZ el riesgo cardiovascular puede aumentar hasta en un 33% (Kamphuis et al. 2010; Ried et al.) y que, con el cambio de otro ASG por ziprasidona (ZPR), tras 6 meses se puede reducir el peso, la glucemia, el colesterol total y los triglicéridos sin que haya una pérdida de eficacia clínica (Montes et al. 2007).

1.5.2 POLITERAPIA ANTIPSICÓTICA

El uso de simultáneo de dos o más antipsicóticos (politerapia antipsicótica) es una práctica bastante extendida en el manejo de determinados síntomas psicóticos resistentes al

tratamiento. Diferentes estudios sitúan la frecuencia de su uso entre el 10-30% en los USA, y casi en el 14% en nuestra área (Bernardo et al. 2012). Estos datos llaman la atención si se tiene en cuenta que hay poca evidencia sobre su eficacia y seguridad (Bernardo et al. 2012; Correll et al. 2009).

Parece que su uso se asocia con un mayor coste económico del tratamiento y con más efectos secundarios (Stahl & Grady 2006) por lo que no se recomienda su uso de forma habitual. Sí se acepta que puede ser una estrategia eficiente en pacientes seleccionados, o en determinadas situaciones especiales como pueden ser exacerbaciones en que predominen los síntomas positivos con violencia psicótica e impulsividad, hostilidad y conductas autolesivas, entre otras (Katona et al. 2014; Stahl 2013). Actualmente, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo sobre su uso. Por cuestiones prácticas y éticas es poco probable que se realicen, por lo que la evidencia se está obteniendo de revisiones de la literatura y opiniones de expertos, fundamentadas en estudios basados en la práctica clínica (Correll et al. 2009; Tani et al. 2013; Stahl & Grady 2006).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

- Los pacientes con TP presentan más riesgo de presentar ECV.
- Este riesgo es independiente de los FRCV clásicos.
- Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de ECV.

2.2 OBJETIVOS

- 1- Valorar si hay un aumento de ECV en pacientes con TP respecto a la población general (con y sin patología psiquiátrica)
- 2- De ser así, evaluar la relación entre los TP y la ECV. Valorar si ésta es debida sólo a un aumento del riesgo vascular global o si hay, además, un riesgo añadido por presentar ambas patologías potenciales bases fisiopatológicas comunes.
- 3- Analizar la relación entre ECV y el consumo de fármacos antipsicóticos, en especial de politerapia antipsicótica.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 CONTEXTO CLÍNICO Y JUSTIFICACIÓN

El Parc Sanitari Sant Joan de Déu, centro donde se ha realizado este proyecto, es una red de servicios asistenciales para adultos formada por dos áreas bien diferenciadas: el Hospital General y los Servicios de Salud Mental.

El Hospital General es un centro referencia de los 125.000 habitantes de 4 poblaciones del Baix Llobregat: Sant Boi de Llobregat, Santa Coloma de Cervelló, Sant Vicenç dels Horts y Torrelles de Llobregat. El centro dispone de camas de hospitalización para patología aguda, quirófanos y consultas externas.

El Servicio de Neurología del centro está formado por 5 neurólogos y 1 neurofisióloga y es responsable de camas de hospitalización para patología aguda, de interconsultas, de dar soporte al área de urgencias y de la valoración neurológica ambulatoria los pacientes de la zona.

El área de Salud Mental es referencia para un área mayor (aproximadamente 1.000.000 habitantes) que incluye: Cornellà de Llobregat, Esplugues de Llobregat, El Prat de Llobregat, Barrio de Poble Sec, Barrio de Sants, parte de L'Hospitalet de Llobregat y la Comarca del Garraf. Recientemente, el área se ha reducido al incorporarse a la red asistencial la Unitat Polivalent de Salut Mental Sant Joan de Déu-Numància.

Los servicios de Salud Mental incluyen:

- Urgencias
- Hospitalización de agudos

- Unidad de subagudos
- Hospital de día
- Servicio especializado en rehabilitación psiquiátrica intensiva

El Hospital General y el Área de Salud Mental comparten físicamente las Urgencias y los Servicios Centrales (incluyendo Análisis Clínicos y Radiodiagnóstico).

Del mismo modo, los profesionales sanitarios del Parc proporcionan del servicio a las dos áreas. Así, desde 2006, la consulta neurológica desde las unidades de Salud Mental se realiza por los neurólogos del Hospital General.

Este proyecto nace de la percepción de los profesionales del servicio de neurología, a raíz de desarrollar esta actividad de interconsulta, de que la presencia de ECV en pacientes con algún tipo de TP era superior a la esperada por la edad y por el perfil vascular del paciente. Los eventos cerebrovasculares observados no se limitaban al concepto tradicional de ictus sintomático, sino que se extendían al hallazgo de lesiones vasculares silentes. Es decir, a lesiones isquémicas a nivel encefálico en pacientes a los que se había realizado una prueba de neuroimagen por un motivo diferente al de la aparición de una focalidad neurológica aguda (sospecha de deterioro cognitivo, síndromes extrapiramidales atípicos o asimétricos, estudio de un primer episodio psicótico, cefalea, crisis comiciales, trastornos de la marcha, etc.).

Que los pacientes con TP presentan un mayor riesgo vascular global es un hecho bien documentado, que se ha estudiado ampliamente, que se puede explicar por varios motivos y que ya se

ha comentado en la introducción. Del mismo modo, es evidente que la presencia de ECV está íntimamente relacionada con la carga vascular global.

Sin embargo, acerca de la presencia de ECV en pacientes TP hay poca literatura y con resultados contradictorios. Este hecho hace que, para el manejo de esta situación clínica, que en nuestra práctica habitual no es excepcional, no dispongamos de las evidencias científicas deseables.

La población con TP es especialmente vulnerable a presentar complicaciones vasculares por los motivos que ya se han expuesto ampliamente. Sin embargo, es una población con una esperanza y una calidad de vida reducidas respecto a la población general, por motivos más complejos que los vasculares. Los pacientes con esquizofrenia presentan un envejecimiento precoz de etiología multifactorial que algunos autores han cuantificado, equiparando la salud global de un paciente con esquizofrenia de 40 – 50 años con la de un paciente sin esquizofrenia de 60 – 70 años (Jeste & Maglione 2013)

Sin embargo, cuando los profesionales sanitarios observamos algún tipo de ECV en pacientes con TP, no disponemos de ninguna evidencia para actuar de distinto modo que en la población general. Esto puede llevar a tomar decisiones que, en ocasiones, no sean las adecuadas, a actuar de modo individualizado en base a criterios de subjetividad (sobre todo cuando en el proceso intervienen diferentes especialidades) y, en definitiva, a un manejo del paciente que, probablemente, no sea el óptimo.

3.2 DEFINICIONES

En los 3 estudios se han seguido unas definiciones estables:

- ECV: Se ha considerado como ECV tanto la sintomática (AIT o ictus) como la asintomática (leucoaraiosis, lesiones lacunares u otro tipo de lesiones isquémicas)
- Patología psiquiátrica. El origen de los pacientes obtenidos de psiquiatría fueron: las unidades de agudos y de subagudos del mismo servicio. Todos eran pacientes con algún tipo de Trastorno Mental Severo (TMS) que habían precisado, como mínimo, un ingreso. El diagnóstico lo realizó el psiquiatra responsable, de acuerdo con el DSM IV (American Psychological Association (APA) 2002). Se consideraron como TP 5 entidades: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante crónico, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico no especificado.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión son diferentes en cada uno de los estudios y se explican en los apartados correspondientes.

En los 3 estudios se excluyeron los pacientes en los que la clínica psicótica se consideró secundaria a tóxicos, a deterioro cognitivo o a un TCE previo.

3.4 PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen fueron valoradas por uno de los tres neuroradiólogos del centro, y codificadas en base a criterios

estrictamente radiológicos. En general, se consideraron lesiones de origen vascular las que aparecían como hipodensidades en el TAC o bien, como hiperintensidad en las secuencias T2, DP y FLAIR de la RMN, y que además seguían un patrón de distribución vascular (afectación de un territorio arterial definido, de las fibras subcorticales sub-U de la sustancia blanca, de territorios profundos limítrofes o de los ganglios de la base) (Martí-Vilalta 2012; Arboix 2006)

3.5 OBTENCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las datos se obtuvieron a través de la historia clínica informatizada.

En los 3 estudios se recogieron datos clínicos, epidemiológicos y farmacológicos de los 5 años previos a los eventos o a la prueba de imagen diagnóstica de cada uno de los pacientes.

3.5.1 VARIABLES RECOGIDAS Y CALCULADAS

Las variables recogidas directamente de la historia clínica fueron:

- Datos del paciente
 - Año de nacimiento
 - Género (Hombre/Mujer)

- Tabaco (Si/No). Se consideraron como fumadores aquellos en los que había transcurrido menos de un año de su último consumo.
- DM (Si/No)
- Presión Arterial Sistólica (mmHg). Se realizó la media de dos determinaciones recogidas durante el ingreso de forma rutinaria, y no motivadas por la aparición de sintomatología aguda.
- Colesterol total y HDL (mg/dl). Obtenido de analíticas extraídas, como máximo, en los 2 años previos al evento o a la prueba de imagen.
- Tratamiento para HTA (Si/No)
- Presencia de ECV:
 - 0: no presencia de ECV
 - 1: ictus isquémico
 - 2: accidente isquémico transitorio
 - 3: enfermedad hipóxico isquémica difusa
 - 4: lesiones lacunares silentes
 - 5: otras lesiones isquémicas en pruebas de imagen, silentes
- Fecha del evento sintomático o de la realización de la prueba de imagen por la que se diagnostica de ECV silente.

- Fecha de diagnóstico de la ECV
- Diagnóstico psiquiátrico principal:
 - 0. No patología psiquiátrica
 - 1. Esquizofrenia
 - 2. Trastorno esquizoafectivo
 - 3. Trastorno delirante crónico
 - 4. Trastorno psicótico no especificado
 - 5. Trastorno del ánimo
 - 6. Trastorno bipolar
 - 7. Trastorno cognitivo
 - 8. Trastorno de personalidad
 - 9. Otro
- Fecha ingreso en psiquiatría
- Toma de antipsicóticos en los últimos 5 años (Si/No)
 - a. Nombre del fármaco
 - b. Dosis del fármaco
 - c. Fecha inicio, de cambio de dosis y de retirada del fármaco

Con los datos de las variables recogidas se calcularon nuevas variables:

- Presencia de ECV (Si/No)

- Si: grupos “ECV” 1-5.
 - No: grupo “ECV” 0
- Presencia de TP (Si/No)
 - Si: grupos “Diagnóstico psiquiátrico principal” 1-4
 - No: grupos “Diagnóstico psiquiátrico principal” 0, 5-9
- Edad (años)
- Meses acumulados de consumo de antipsicóticos (de primera generación y atípicos)
- Dosis media equivalente de clorpromazina (mg/día)
Calculada siguiendo los criterios del consenso internacional descrito en (Gardner et al. 2010)
- Número de APG consumidos
- Meses de consumo de APG
- Número de ASG
- Meses de consumo de ASG
- Meses en polifarmacia (consumo de 2 o más antipsicóticos simultáneos)

3.5.2 ANALISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como media y error estándar de la media, asumiendo un error alfa de 5%. Las variables continuas se analizaron con una prueba de T-Student y las categóricas un test de Chi Cuadrado, tras verificar las condiciones de aplicación. El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística.

En los casos en que se tuvo que buscar una relación lineal entre variables cuantitativas y binarias, primero se categorizaron en cuartiles y posteriormente se realizó una regresión logística binaria con análisis de tendencia, tomando como referencia

la categoría más baja.

Para todos los tests, el nivel de significación se estableció en $p \leq 0.05$. Los datos fueron analizado usando SPSS 20.0. El diseño, los estudios y el análisis del resultado se realizó con el soporte del Servei d'Assessorament Metodològic i Estadístic a la Recerca Unitat de Recerca del Parc Sanitari Sant Joan de Déu.

4. RESULTADOS

4.1 PRIMER ESTUDIO

En el primer estudio presentado se ha realizado un análisis retrospectivo de las consultas solicitadas desde psiquiatría a neurología durante 12 meses (junio 2006 – junio 2007). El tamaño muestral fue de 70 pacientes. Se analizó la frecuencia de ECV y se recogieron variables epidemiológicas, médicas y farmacológicas de cada paciente.

En el estudio se describe una frecuencia de ECV del 25,7% (18/70) en el total de la muestra de pacientes con TMS, y del 25% (5/20) en el subgrupo de pacientes con algún tipo de TP.

Al comparar las características de los grupos con y sin ECV, se describe que la única variable relacionada con la presencia de ECV es la edad (59 vs 70 años, $p=0.003$). Contrariamente a lo esperado, en el grupo con ECV no se encuentran más FRCV, diferencias de género, mayor consumo de antipsicóticos ni mayor riesgo vascular global medido con el FRS.

En este estudio no se dispuso de un grupo control sin TMS para comparar la frecuencia de ECV encontrada, pero sí se pudo comparar con los resultados descritos en la literatura sobre la frecuencia de ECV en la población general. Cuando en la valoración de la ECV se incluye el concepto de silente, la literatura muestra rangos muy amplios, como se ha comentado en el apartado 1.2.2. De forma general, se considera que en el grupo de edad de los pacientes de este primer estudio (62 años) se espera una frecuencia de ECV entre 10-25%.

4.2 SEGUNDO ESTUDIO

El segundo artículo se centra únicamente en los pacientes con TP, y los compara con pacientes con otro tipo de TMS. En él, se realiza un estudio de casos y controles en el que toda la muestra (n=119), edad media 69 años, está formada por pacientes de las unidades de psiquiatría, a los que se había realizado una prueba de neuroimagen. Los casos son pacientes que han sido diagnosticados de algún tipo de ECV y los controles, pacientes sin ECV. En cada grupo se analiza la frecuencia de TP y se recogen variables epidemiológicas, médicas y farmacológicas de cada paciente.

El resultado muestra que, en el grupo con ECV la frecuencia de TP fue del 54% (32/59), mientras que en el grupo sin ECV es del 23% (14/60), lo que traduce una OR de 3.9. ($p=0.001$). Tras el análisis multivariante de los datos recogidos sólo se hallan diferencias estadísticamente significativas entre los meses de consumo de polifarmacia antipsicótica (9,5 vs 2,6; $p=0.025$) y entre los meses de toma de APG (9,2 vs 0,56; $p=0,02$). De nuevo, entre los grupos con y sin ECV no se encuentra diferencias en la frecuencia de FRCV ni en los valores del FRS.

4.3 TERCER ESTUDIO

Con estos resultados, en el tercer estudio se explora mejor la relación entre el consumo de antipsicóticos y el riesgo de ECV.

En él, se realiza un estudio de cohortes retrospectivas (n=99, edad media = 63 años) y se introduce una cohorte “control” de pacientes sin TMS. Dado que, para que un paciente pueda ser diagnosticado (o no) de ECV silente, es necesario que se haya sometido a una prueba de neuroimagen, se ha tenido que obtener el grupo control de la consulta de neurología, sin patología psiquiátrica. Esto introduce un sesgo en el estudio, ya que este grupo control no es completamente representativo de la población general. Sin embargo, permite comparar los resultados obtenidos con un grupo sin patología psiquiátrica y, por tanto, sin consumo de antipsicóticos.

La primera cohorte se ha seleccionado como se ha mencionado. Posteriormente, apareados por edad y género se ha obtenido la otra cohorte de pacientes con algún tipo de TMS (y por tanto, con probabilidad de consumo de fármacos antipsicóticos) de las unidades de agudos y subagudos de psiquiatría, a los que se ha realizado alguna prueba de neuroimagen.

En cada cohorte se ha analizado la frecuencia de ECV, y se recogen variables epidemiológicas, médicas y farmacológicas de cada paciente.

El resultado muestra que no hay más frecuencia de ECV en el grupo con TMS (38.5%; 17/44) que en el grupo sin TMS ni consumo de antipsicóticos (40%; 22/55). De nuevo, como en el segundo artículo, hay una relación, esta vez no significativa, entre el consumo prolongado de polifarmacia antipsicótica con un riesgo elevado de ECV (OR 1.39 en el grupo con mayor tiempo de consumo de politerapia versus el grupo sin consumo de antipsicóticos; $p = 0,73$)

5. ARTÍCULOS Y ESTUDIOS

5.1 PRIMER ESTUDIO

Revisión

Nuria Berrocal¹
Miguel Bernardo²

Esquizofrenia y enfermedad cerebrovascular. Descripción de una serie y revisión bibliográfica

¹Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Servicio de Neurología. Sant Boi de Llobregat, Barcelona

²Programa de Esquizofrenia Clínica. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. CIBERSAM

Introducción. El estado de salud de los pacientes con esquizofrenia es un campo de creciente interés que probablemente no ha recibido la atención necesaria en el pasado. Actualmente se considera que la salud física debería formar parte de la estrategia terapéutica global en estos pacientes ya que hace referencia a algunas patologías tratables y que pueden modificar el pronóstico final. Un ejemplo es la enfermedad cardiovascular y la reducción en la esperanza de vida asociada a ella.

Desarrollo. Realizamos un estudio retrospectivo en el que describimos las interconsultas realizadas desde la unidad de agudos de psiquiatría al servicio de neurología durante un año y analizamos la frecuencia de complicaciones cerebrovasculares en nuestra muestra. Exponemos asimismo, un resumen de los datos más relevantes publicados acerca de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en pacientes con esquizofrenia.

Conclusiones. Describimos una alta frecuencia de ECV tanto en el global de nuestra serie de pacientes con enfermedad mental severa a los que se realizó una interconsulta a Neurología (25,7%) como en el subgrupo que presenta Trastornos psicóticos (25%). Hay diferentes estudios centrados en las posibles causas de la elevada morbilidad cardiovascular, especialmente en esquizofrenia, pero respecto a la ECV en concreto hay poca literatura y con resultados contradictorios. Dada la relación directa entre enfermedad cardiovascular y ECV, se puede esperar una relación consistente entre ésta y la esquizofrenia.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, Enfermedad cerebrovascular, Esquizofrenia, Fármacos antipsicóticos, Ictus, Trastornos psicóticos

Actas Esp Psiquiatr 2014;42(2):74-82

Correspondencia:
Dra. Berrocal Izquierdo
Servicio de Neurología
Parc Sanitari Sant Joan de Déu
Calle del Doctor Antoni Pujadas, 42
08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España
Fax: 936306175.
Correo electrónico: nuria.berrocal@psjd.org / berrocalnuria@yahoo.es

Schizophrenia and cerebrovascular disease. A description of a series and bibliographic review

Introduction. The state of health of patients with schizophrenia is a field of growing interest that has probably not received sufficient attention in the past. It is currently held that physical health should form a part of the overall therapeutic strategy in these patients since reference is made to certain treatable conditions that may affect the final prognosis. One example is cardiovascular disease and its associated reduction in life expectancy.

Development. We carried out a retrospective study in which we described the consultations held between the psychiatric acute care service and the neurology service during a one-year period. We have analyzed the frequency of cerebrovascular complications in our sample and have included a summary of the most relevant published data regarding cerebrovascular disease (CVD) in patients with schizophrenia.

Conclusions. We have described the high frequency of CVD in both our series of patients with severe mental illness receiving attention as well as in those from the neurology service (25,7%), and in the subgroup presenting psychotic disorders (25%). There are several studies focusing on the possible causes of increased cardiovascular morbidity and mortality, especially in schizophrenia. However, in regards to CVD specifically, little has been found in the literature and that found shows contradictory results. Given the direct relation between cardiovascular disease and CVD, a consistent relation between CVD and schizophrenia is to be expected.

Key words: Cardiovascular disease, Cerebrovascular disease, Schizophrenia, Antipsychotic drugs, Stroke, Psychotic disorders

INTRODUCCIÓN

Se estima que cada año más de un tercio de la población europea desarrolla algún tipo de trastorno mental siendo éstos, junto con las enfermedades neurológicas, los responsables de más de la cuarta parte de los casos de discapacidad en la Europa actual¹. En los últimos años, la psiquiatría ha adquirido mayor conciencia de los problemas físicos de sus pacientes al repercutir éstos en el bienestar final del paciente, en la adherencia al tratamiento, en la autoestima y finalmente en la esperanza de vida^{2,3}. En la esquizofrenia la patología somática descrita es extensa: síndrome metabólico, hiperprolactinemia, disfunción sexual, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, consumo de drogas de abuso, enfermedades de transmisión sexual e inactividad física. A todo ello se suman las consecuencias de un estilo de vida a veces inadecuado con disminución del autocuidado, de una posible institucionalización y de los potenciales efectos secundarios de fármacos^{4,5}.

La esquizofrenia está relacionada con un riesgo entre doble y triple de muerte prematura⁶ y hasta triple de muerte súbita inesperada⁷. Se asocia a un 20% de reducción de las cifras de esperanza de vida respecto a la población general^{7,8}, lo que se traduce en una pérdida de 20 años de vida en hombres y 15 en mujeres⁹. A medida que la esperanza de vida en la población ha ido aumentando, la diferencia entre ésta y la esperanza de vida en pacientes con enfermedades mentales ha ido aumentando¹⁰. Las estrategias de intervención aplicadas hasta la fecha no parecen ser suficientemente eficaces. En la actualidad, estas estrategias sólo han conseguido mejorar ligeramente la esperanza de vida en pacientes con enfermedades mentales, incluso cuando han sido aplicadas en países nórdicos con muy buenos modelos de asistencia sanitaria¹¹.

A pesar de que los pacientes con esquizofrenia tienen entre 10 y 20 veces más de posibilidades de suicidarse (10% vs 1%)^{8,12}, este exceso de muerte prematura está causado sólo en parte por suicidio (28%) y por accidentes (12%)¹³. Si en la población general las causas de muerte natural suponen el 97% del total de fallecimientos, en los pacientes con esquizofrenia este porcentaje se reduce sólo a un 75-80%^{9,14}. Dentro de éstas, la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte prematura¹² seguida de las neoplasias, las enfermedades respiratorias y las infecciosas^{9,10,15}.

Actualmente se sabe que la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia está aumentada en ambos sexos, más en hombres que en mujeres^{6,16,17}. Se sabe también que, mientras el 75% de los pacientes con esquizofrenia mueren de una enfermedad coronaria, en la población general esta proporción es del 50% (RR 1.5)^{8,12}. En un estudio¹⁸ calculan la *tasa estandarizada de mortalidad* (o número de muertes observadas dividida entre número de muertes esperadas) para cada una de las causas

de muerte en pacientes con esquizofrenia. En él observan que, mientras los fallecimientos por neoplasias, problemas circulatorios o respiratorios se mantienen en las mismas proporciones que en la población general, las tasas de mortalidad de la enfermedad cerebrovascular (ECV), la diabetes mellitus (DM) y la epilepsia están muy elevadas.

Por todo lo expuesto anteriormente, la enfermedad cardiovascular, la ECV y los factores que hacen a los pacientes esquizofrénicos especialmente vulnerables para desarrollar las constituyen un foco de interés creciente en medicina¹⁹⁻²².

PACIENTES Y MÉTODOS

Serie de casos

Analizamos retrospectivamente las interconsultas realizadas por parte de la unidad de agudos de psiquiatría al servicio de neurología del Parc Sanitari Sant Joan de Déu durante el año comprendido entre junio de 2006 y junio de 2007.

Fuentes

Se usaron el registro y la historia clínica informatizada y se recogieron variables sobre las características sociodemográficas, la historia médica y farmacológica y el ingreso en el que se realizó la valoración neurológica.

La variable ECV se registró tras obtener datos tanto clínicos como radiológicos. En un primer análisis se codificó en los grupos 0-Ausencia de ECV; 1-Accidente isquémico transitorio; 2-Ictus clínicamente establecido; 3-Leucoaraiosis en las pruebas de imagen y clínicamente silente; 4-Lesiones lacunares en las pruebas de imagen y clínicamente silentes y 5-Otras lesiones isquémicas en las pruebas de imagen y clínicamente silentes. Posteriormente se codificó de nuevo como: Ausencia de ECV (grupo 0), ECV sintomática (grupos 1 y 2) y como ECV clínicamente silente (grupos 3,4 y 5). Esta última "ECV silente" se definió en los casos en que la ECV no se consideró responsable de ninguna de la sintomatología presente en el paciente, fuese o no el motivo de la interconsulta. Incluimos dentro de esta sintomatología el deterioro cognitivo, también el de tipo vascular.

Los datos resultantes se analizaron con IBM SPSS Statistics 20.0 mediante el Test de Chi cuadrado para variables categóricas y el T-test para variables continuas tras verificarse que se cumplen las condiciones de aplicación.

Revisión bibliográfica. Fuentes

Realizamos una búsqueda bibliográfica con diferentes combinaciones de los términos "Psychotic Disorders", "Schi-

zophrenia", "Antipsychotic Agents", "Cerebrovascular Disorders", "Stroke" y "Cardiovascular Diseases" en la plataforma PubMed desde enero de 1995 hasta diciembre de 2011. Se prefirieron los textos más recientes, los ensayos clínicos y los textos que usaban para medir el riesgo cardiovascular la Fórmula Framingham Score (FRS)²³ ya que ésta es la más usada en patología somática y engloba los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en un único valor final. Exponemos los datos más relevantes y recientes hallados en las publicaciones resultantes de la búsqueda.

RESULTADOS

Serie de casos. Descripción de la serie

En el periodo estudiado se registraron 1149 ingresos en la unidad de agudos de psiquiatría. Se realizó interconsulta a neurología en 70 pacientes. Los criterios para solicitar dicha valoración fueron: presencia de enfermedad neurológica conocida con implicaciones en el proceso psiquiátrico, sospecha de patología neurológica no diagnosticada, no control o debut de clínica neurológica secundaria al tratamiento y alteraciones en las pruebas de neuroimagen. El motivo de interconsulta más frecuente fue la sospecha de un deterioro cognitivo (28, 40%), seguido de trastornos de la marcha (8, 11.4 %), valoración de alteraciones en pruebas complementarias (5, 7.1%), la suma de síndrome extrapiramidal con deterioro cognitivo (4, 5.7%), cefalea (4, 5.7%) y temblor (3, 4.3%). Otros motivos representaron menos de 4 casos cada uno. Por parte de neurología se solicitaron en total 14 tomografías, 11 resonancias, 1 SPECT cerebral, 2 electroencefalogramas, 4 electromiogramas, 3 dopplers carotídeos y se realizaron 2 punciones lumbares.

La patología psiquiátrica principal que con más frecuencia presentaban los pacientes que requirieron valoración neurológica fue el Trastorno depresivo mayor o recurrente (15, 21.4%) seguido de Trastorno bipolar (7, 10%) y Esquizofrenia (6, 8.6%). Otros diagnósticos frecuentes fueron el Trastorno esquizoafectivo, Trastorno psicótico secundario a tóxicos y/o traumatismo craneoencefálico (TCE) y el Trastorno delirante crónico (4, 5.7% cada uno).

Encontramos 18 casos de ECV, lo que supone una prevalencia del 25,7% de todas las interconsultas realizadas. De los casos de ECV diagnosticados, sólo en 2 la ECV había dado síntomas, siendo en el resto un hallazgo casual al solicitar las pruebas de imagen por otro motivo. En 8 pacientes se diagnosticaron lesiones difusas de sustancia blanca (leucoaraiosis), en 6 lesiones lacunares y en 2 otro tipo de lesiones isquémicas asintomáticas.

Por lo que respecta a la ECV en pacientes con Trastornos psicóticos, en nuestra muestra disponemos de 20 pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: Esquizofrenia,

Trastorno esquizoafectivo, Trastorno delirante crónico, Trastorno psicótico agudo/breve o Trastorno psicótico no especificado. La edad media fue de 58.4 años (rango 36-79). De estos 20 pacientes, en 5 (25%) se diagnosticó algún tipo de ECV silente, con una edad media de 65 años (rango 41-75) y ninguno de ECV sintomática. Excluimos de este grupo a los pacientes en que la clínica psicótica se consideraba secundaria a tóxicos, deterioro cognitivo o TCE previos.

Serie de casos. Comparación de los grupos con y sin ECV

Salvo la edad, que es mayor en el grupo de pacientes con ECV ($p=0.003$), no encontramos asociación estadísticamente significativa entre las variables descritas en la tabla 1 y la presencia o no de ECV.

Llama la atención que la frecuencia que HTA fuese prácticamente la misma en los dos grupos, así como que la frecuencia de DM, dislipemia (DLP), tabaquismo activo y consumo activo o pasado de antipsicóticos de segunda generación (SGA) fuese menor en el grupo con ECV.

Factores de riesgo cardiovascular

La frecuencia de los FRCV en la población general se considera 25-40% para la HTA, 4-8% para la DM, 20-40% para el tabaquismo y 6-40% para la DLP²⁴. En los pacientes con esquizofrenia se han descrito tasas significativamente mayores de casi todos los FRCV: HTA (27%), DM (13%), tabaquismo (68%), inactividad física y DLP²⁵⁻²⁷. Hay series en que hasta el 70% eran fumadores y otro 70% obesos o con sobrepeso. El estilo de vida, la dieta, los tóxicos y las enfermedades asociadas a éstos también juegan un papel importante y contribuyen a que los pacientes con esquizofrenia tengan hasta tres veces más de riesgo de desarrollar el llamado síndrome metabólico^{19,28,29}.

Así como en los últimos años se han publicado varios textos y revisiones sobre la predisposición de los pacientes con esquizofrenia a presentar enfermedades cardiometabólicas³⁰ hay pocos estudios que muestren que se pueden realizar intervenciones efectivas sobre ellos y ninguno a largo plazo, prospectivo que muestre el impacto de éstas en la mortalidad²⁵.

El riesgo cardiovascular global se mide habitualmente con la fórmula Framingham que tiene en cuenta la edad, las cifras de presión arterial sistólica, de colesterol HDL y total, el sexo, la toma de fármacos antihipertensivos y la presencia o no de DM y de tabaquismo, obteniéndose un porcentaje (Framingham Risk Score, FRS) que se interpreta como el riesgo de presentar un evento cardiovascular a los 10 años. En un estudio previo³¹ se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia tienen valores significativamente elevados de este índice

Tabla 1 Resultados de la serie de casos. Distribución de las variables estudiadas

Variable	Total de Interconsultas	Grupo sin ECV	Grupo con ECV
Número de pacientes	70	52	18
Edad (años)	Media 62.0 SD=15.0	Media 59.1 SD=14.8	Media 70.4 SD=12.6
Diagnóstico psiquiátrico principal más frecuente ^a	TDM/R 15/70 (21.4%) SD=41.5 IC:12.5%-32.8%	TDM/R 8/52 (15.4%) SD=36.7 IC:8.0%-27.5%	TDM/R 7/18 (38.9%) SD=50.1 IC:20.3%-61.4%
Duración del ingreso (días)	Media 49.8 SD=34.4	Media 51.3 SD=37.7	Media 45.5 SD=21.5
Motivo de Interconsulta más frecuente ^a	Sospecha deterioro cognitivo 28/70 (40.0%) SD=49.6 IC:28.5%-52.4%	Sospecha deterioro cognitivo 20/52 (38.5%) SD=49.12 IC:26.4%-52.1%	Sospecha deterioro cognitivo 8/18 (44.4%) SD=51.4 IC:24.5%-66.2%
Nº de visitas de neurología	Media 2.9 SD=2.7	Media 2.7 SD=2.5	Media 3.7 SD=3.2
Varones ^a	27/70 (38.6%) SD=49.0 IC:27.2%-50.1%	18/52 (34.6%) SD=48.0 IC:23.2%-48.2%	9/18 (50%) SD=51.4 IC:29.0%-70.9%
Consumo SGA ^a	52/70 (74.3%) SD=44.0 IC:62.9%-83.08%	40/52 (76.9%) SD=42.5 IC:63.9%-86.2%	12/18 (66.7%) SD=48.5 IC:43.7%-83.7%
Hipertensión arterial ^a	24/70 (34.3%) SD=47.9 IC:23.3%-46.5%	17/52 (32.7%) SD=37.36 IC:21.5%-47.1%	7/18 (38.9%) SD=50.7 IC:20.3%-61.3%
Diabetes mellitus ^a	14/70 (20%) SD=40.3 IC:11.4%-31.2%	11/52 (21.2%) SD=41.23 IC:12.2%-34.0%	3/18 (16.7%) SD=38.3 IC:5.8%-39.2%
Dislipemia ^a	27/70 (38.6%) SD=49.1 IC:27.2%-50.1%	23/52 (44.2%) SD=50.15 IC:31.5%-57.6%	4/18 (22.2%) SD=43.7 IC:9.0%-45.2%
Fumador activo ^a	14/70 (20%) SD=41.2 IC:11.4%-31.2%	12/52 (23.1%) SD=43.7 IC:13.7%-36.2%	2/18 (11.1%) SD=32.3 IC:3.1%-32.8%
IMC (kg/m ²) ^b	Media 25.7 SD=7.1 [25] ^b	Media 24.9 SD=7.6 [19] ^b	Media 28.4 SD= 4.7 [6] ^b
FRS ^b	10.7% SD=8.8 [16] ^b	10.9% SD=9.4 [14] ^b	9.0% SD=1.6 [2] ^b

^a Fracción: número absoluto de casos dividido entre el número absoluto del grupo; porcentajes entre paréntesis: media sobre el total del grupo (columna).

^b Entre corchetes número de pacientes en que se pudo obtener datos suficientes cuando hubo valores perdidos.

SD: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza del 95%. TDM/R: Trastorno depresivo mayor o recurrente. IMC: Índice de masa corporal.

FRS: Framingham risk score.

tanto en hombres (9.4% vs 7.0%) como en mujeres (6.3% vs 4.2%) cuando se comparan con controles apareados por edad, raza y sexo y tras controlar el índice de masa corporal.

El manejo y diagnóstico de la patología somática en pacientes esquizofrénicos presenta ciertas dificultades. Puede ser difícil diferenciar entre la aparición de clínica somática o efectos secundarios de antipsicóticos²¹, los pacientes presentan quejas físicas en estadios más avanzados de sus enfermedades somáticas y pueden tener dificultades para reconocer y hacer frente a sus síntomas²². Además, los médicos de atención primaria en general no disponen de guías clínicas adaptadas al manejo de la comorbilidad somática en pacientes psiquiátricos. Cuando se estudia cómo se aplican las guías de actuación general en estos pacientes, se observa que los pacientes con antecedentes psicóticos no reciben los mismos tratamientos destinados al control de FRCV y al tratamiento de las situaciones de riesgo que recomiendan

las guías médicas, a pesar de que presentan una mayor mortalidad que la población general. Hay datos sobre el menor uso estatinas (OR 0.51), beta bloqueantes (OR 0.82) y sobre la menor indicación de by-pass cardíaco (OR 0.35)²³. También parece que se realizan menos arteriografías cerebrales y que se inicia menos la anticoagulación que en la población general^{16,33}. Un ejemplo es una revisión de 2006 sobre las visitas a urgencias en pacientes diabéticos durante 4,5 años, en el que observan que los pacientes con comorbilidad psiquiátrica tenían menos posibilidades de ser hospitalizados (OR 0.65) que los que no la tenían¹¹. El hecho de que estos pacientes no reciban un tratamiento óptimo puede estar en relación con el exceso de muerte prematura por lo que debe ser estudiado y controlado³⁴ valorando cuáles son los motivos y hasta qué punto son evitables.

Con el fin de minimizar estos riesgos y diferencias, se han elaborado entre el año 2000 y el 2012 una serie de

guías y recomendaciones destinadas al control de riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia. Por orden de frecuencia se recomiendan determinaciones de glucosa en ayunas, índice de masa corporal, triglicéridos, diámetro de la cintura, colesterol total, HDL, LDL, tensión arterial y monitorizar la aparición de clínica de diabetes. Además se recomienda actividad física, dieta, psicoeducación del paciente y de la familia, tratamiento de las alteraciones de los lípidos, de la glucosa, abstención del tabaco y remitir al médico especialista de referencia en caso de precisar tratamiento¹⁹.

Enfermedad cerebrovascular

Hemos encontrado pocos datos acerca de la prevalencia de ECV en pacientes con esquizofrenia.

En la reunión de la Sociedad Española de Neurología del año 2010 se presentaron 2 pósters con series de 58 y 42 casos de interconsultas hechas de psiquiatría a neurología donde solo se describe un caso diagnosticado de ECV. En ellos, sin embargo, sólo se hace referencia al diagnóstico principal y no a la comorbilidad ya presente o no relevante en la valoración de ese momento^{35,36}. En una extensa revisión bibliográfica de 2006 los autores describen específicamente que los pacientes con esquizofrenia no presentan tasas más elevadas de ictus que la población general³⁷. En otra revisión bibliográfica hasta 2006 sobre la salud física de los pacientes esquizofrénicos se describe que la prevalencia de ictus en ellos es la misma que en la población general, salvo en el subgrupo de esquizofrénicos ingresados en que parece ser inferior^{37,38}. Sin embargo, algunos textos han descrito un riesgo aumentado de ECV en los pacientes con esquizofrenia así como ciertas particularidades en la evolución de la ECV en estos pacientes^{38,39}. En un estudio de 2008 observaron cómo, en los 5 años siguiente a haber precisado un ingreso por exacerbación aguda de su patología psiquiátrica de base, los pacientes con esquizofrenia de menos de 45 años tenían 2 veces más de posibilidades de presentar un ictus comparados con controles sin esquizofrenia que habían sido ingresados por una apendicectomía⁴⁰. Este riesgo era mucho mayor en mujeres que en hombres⁴⁰. En otro estudio observaron, que tras presentar un ictus, los pacientes con esquizofrenia tenían una mortalidad menor en los primeros 90 días que los pacientes sin esquizofrenia ajustados por las características demográficas y por la comorbilidad³⁹.

En los pacientes con esquizofrenia o psicosis paranoide de inicio tardío con características clínicas diferentes a los de inicio precoz⁴¹, se han descrito hasta 3 veces más de hiperintensidades de sustancia blanca que podrían ser de origen isquémico en la resonancia magnética⁴¹, sobre todo en las zonas periventriculares⁴² y en el tálamo^{42,43}.

Es difícil saber hasta qué punto la frecuencia de ECV silente en pacientes con trastornos psicóticos observada en nuestra muestra (5/20, 25%) está aumentada sobre la espe-

Tabla 2		Casos de Enfermedad Cerebrovascular (ECV) Silente en el subgrupo de pacientes con Trastornos psicóticos	
Trastorno	Psicótico	Número de pacientes	Casos de ECV silente
Esquizofrenia		6	2
T. esquizoafectivo		4	0
T. delirante crónico		4	1
T. psicótico agudo/breve		3	1
T. psicótico no especificado		3	1
TOTAL		20	5
Se excluyeron los casos en que la clínica psicótica se consideraba secundaria a tóxicos, deterioro cognitivo o TCE previos.			

rable en su grupo de edad y comorbilidad ya que los datos sobre la frecuencia de ECV silente en la población general son dispares. Parece que de forma global su prevalencia en la población general se sitúa entre el 5.8% y el 17.7%^{44,45} considerándose hasta cinco veces más frecuente que la ECV sintomática. Hemos encontrado literatura que reporta una prevalencia desde un 0.7 % en una población sana de 20-60 años⁴⁶ formando parte del grupo control en algunos estudios, del 8% en una población sana de 60-64 años⁴⁷, el 8.1% en pacientes migrañosos con aura⁴⁸, hasta el 35% en el grupo de edad 85-90⁴⁷. Si parece claro que la edad y la hipertensión arterial (HTA) son los factores de riesgo más importantes para desarrollarla⁴⁸ y que se debe considerar como un factor de riesgo independiente del resto de FRCV tanto para el ictus isquémico como para el hemorrágico^{24,45}.

Fármacos antipsicóticos

Los antipsicóticos de segunda generación (SGA) son el tratamiento de primera elección en la esquizofrenia. Comparados con los de primera generación, son mejor tolerados, causan menos efectos extrapiramidales y producen más efectos adversos metabólicos y cardiovasculares⁴⁹⁻⁵¹. Hay numerosa evidencia tanto de que están relacionados con efectos secundarios cardiovasculares y síndrome metabólico^{3,17,52} como de que estos efectos no son los mismos en todos los SGA por lo que es necesario un uso individualizado de cada uno de ellos^{50,52-54}.

Con el objetivo de identificar tanto la eficacia como los efectos secundarios de los antipsicóticos, entre 2001 y 2004 se realizó el Ensayo clínico CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) en Estados Unidos, un extenso estudio multicéntrico aleatorizado y controlado sobre pacientes con esquizofrenia en tratamiento antipsicótico^{55,56}.

En 2007 se publicó una revisión comparando las tasas de obesidad y DM entre los pacientes con esquizofrenia con

los controles no esquizofrénicos dentro de la población de pacientes ingresados. Entre 1988 y 2002, período durante el que se inició y difundió el uso de los SGA se describe un aumento de ambos FRCV⁵⁷.

La elección del neuroléptico a usar en cada paciente debe estar basada en su eficacia antipsicótica, pero si dos medicaciones son similares en eficacia, se deben tener en cuenta sus posibles efectos adversos y la reversibilidad de los mismos⁵⁸⁻⁶⁰, ya que por ejemplo, cuando se cambia de risperidona (RSP) a olanzapina (OLZ) el riesgo cardiovascular puede aumentar hasta en un 33%^{60,61}. En un ensayo clínico español de 2007 se observó que si se cambiaba el antipsicótico atípico inicial por ZPR, tras 6 meses se conseguía reducir el peso, la glucemia, el colesterol total y los triglicéridos sin que hubiese pérdida de eficacia clínica⁶².

Se sabe que la raza y el sexo juegan un papel moderado en los efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos⁶³. Aunque los varones son más vulnerables de forma global a los FRCV, la muerte cardiovascular está desproporcionadamente incrementada en mujeres que los toman^{64,65}. Además, se sabe que hay una importante susceptibilidad individual y se han identificado algunos pacientes con esquizofrenia jóvenes que no han recibido nunca tratamiento antipsicótico como población especialmente vulnerable a aumentar de peso y a sufrir cambios en el metabolismo de la glucemia con los SGA en su primer episodio psicótico²⁰.

De manera global, parece claro que los SGA que tienen más efecto metabólico son clozapina (CLZ) y OLZ (riesgo de síndrome metabólico 43.9%-34.8%)^{66,68} seguidas de RSP y quetiapina (QTP). Los que menos efectos secundarios metabólicos tienen son ziprasidona (ZPR) (riesgo de síndrome metabólico 37.7%-29.9%) y aripiprazol (ARIP). Hay resultados contradictorios sobre el efecto de RSP, QTP, ZPR y ARIP sobre glucemias y lípidos⁶⁷⁻⁷⁰.

De forma más concreta se ha descrito:

- Aumento de peso. Sobre todo con CLZ y OLZ y menor con ZPR, ARIP, RSP y QTP^{66,71}. Las diferencias entre SGA se atenúan con el paso del tiempo⁶⁸. El aumento parece más importante al inicio del tratamiento y se mantiene hasta tras 8 años de éste. Se describe pérdida de peso al cambiar CLZ u OLZ por ZPR o ARIP que puede ser debida al hecho de dejar de tomar los primeros⁷² más que por un efecto real de pérdida de peso con los segundos.
- Cambios del FRS. En el estudio CATIE se observó aumento con OLZ (+0.5%) y con QTP (+0.3%) y reducción con perfenazina (-0.5%), RSP (-0.6%) y ZPR (-0.6%). En otro estudio¹⁵ se describe en los hombres aumento estadísticamente significativo del 7.69% del FRS con OLZ y reducción de 11.6% con ZPR. En mujeres se mantenía el signo de estas diferencias pero de forma no significativa.

- Hipertrigliceridemia. Se describe una incidencia hasta del de 10.1% de DM tras 6 semanas de toma de antipsicóticos no siempre dependiente de aumento de peso^{62,66,69,73}. Con los de primera generación hay aumento de riesgo de DM tipo 2 a pesar de su poco efecto en la obesidad abdominal y la dislipemia⁶⁷. En el estudio CATIE se describió aumento del metabolismo de la glucosa con CLZ, QTP y OLZ⁶³. Se estima que el riesgo de desarrollar DM al tomar un antipsicótico de primera generación respecto a un SGA varía entre 46 y 53 nuevos casos/1000 pacientes⁷⁴.
- Hipertrigliceridemia. Se ha descrito aumento de triglicéridos con OLZ y QTP y reducción con RSP y perfenazina. Con ZPR se ha descrito tanto falta de efecto como reducción de sus niveles^{75,76}.
- ECV. En una revisión de más 10.000 pacientes ancianos durante 7 años en tratamiento con SGA, no se encontró mayor riesgo de ECV comparándolos con los que tomaban antipsicóticos de primera generación. Si se describe, sin embargo, que el uso crónico (más de 30 días) tanto de los de primera como segunda generación estaba asociado a un riesgo mayor de efectos adversos cerebrovasculares⁷⁶.

DISCUSIÓN

En los últimos años y como respuesta al interés creciente en la salud física de los pacientes con enfermedades mentales, diferentes estudios han buscado identificar las causas de la elevada morbilidad cardiovascular en la esquizofrenia. Se han definido como tales el peor control de los FRCV, los efectos de determinados fármacos antipsicóticos, el estilo de vida, la posible presencia de hábitos no saludables y cierta predisposición genética. A todos ellos se añaden las dificultades que los médicos encontramos en la práctica clínica al aplicar en los pacientes psiquiátricos las mismas guías clínicas en patología somática que en la población general, agravadas por el desconocimiento de parte de los médicos de este aumento de riesgo en dicha población⁹. La consecuencia final es que, en ocasiones, los pacientes con esquizofrenia no reciben el tratamiento óptimo a pesar de ser una población de riesgo^{16,33,34}.

La toma de antipsicóticos atípicos debe estudiarse como un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular, sobre todo en determinados pacientes especialmente vulnerables y con algunos fármacos⁶⁹. Entre los diversos SGA difieren en sus efectos y no están bien estudiadas las consecuencias a largo plazo que estas diferencias tienen en la morbilidad³⁴.

En nuestra serie de casos observamos una prevalencia de ECV global del 25.7% (18/70) en toda la muestra de pacientes con Enfermedad mental severa y del 25% (5/20) en el subgrupo de pacientes con Trastorno psicótico. Estas cifras

son bastante superiores a la descrita en la población general que es de un 10.7% para la ECV silente⁴⁵ y mucho menor para la sintomática.

Todos los datos aquí expuestos debemos interpretarlos teniendo en cuenta las siguientes limitaciones.

Nuestra muestra proviene de pacientes ingresados en una Unidad de Agudos de Psiquiatría. Es probable que no sea representativa de la población general de pacientes con esquizofrenia, sino solamente del subgrupo de pacientes más graves. De hecho, como se ha comentado en este texto, ya se ha descrito puntualmente mayor riesgo de presentar un evento cerebrovascular en relación con exacerbaciones de trastornos psicóticos⁴⁰.

La prevalencia real de ECV silente en la población general (con y sin patología psiquiátrica) es desconocida y probablemente esté infraestimada. El motivo es que ésta sólo se puede diagnosticar mediante pruebas de imagen habitualmente justificadas por la aparición de clínica neurológica y/o psiquiátrica. Nuestra muestra, por tanto, es de pacientes en que se ha solicitado valoración neurológica y no de todos los pacientes ingresados. Esto supone una limitación al extrapolar los resultados a toda la población de pacientes con esquizofrenia. Es además, un problema habitual cuando se revisa la literatura y la evidencia de que disponemos sobre ECV silente.

Aún así, dado que la ECV está relacionada directamente con la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico, en nuestra opinión, es esperable encontrar una mayor frecuencia de ECV en pacientes con esquizofrenia. Esta relación puede ser debida sólo a un aumento del riesgo cardiovascular global o puede haber un riesgo añadido por presentar ambas patologías potenciales bases fisiopatológicas comunes como un envejecimiento cerebral precoz. Estos son aspectos interesantes a tener en cuenta en futuros estudios. Consideramos que saber si los pacientes con esquizofrenia presentan mayor riesgo de ECV que la población general de sus mismas características sociodemográficas es el primer paso para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas eficaces.

CONFLICTO DE INTERÉS

Se declara la inexistencia de conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-79.
- Hannerz H, Borgå P, Borritz M. Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health*. 2001;115:328-37.
- Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br*

- J Psychiatry*. 1998;173:11-53.
- Montejo AL. The need for routine physical health care in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010;25(Suppl 2):S3-5.
- Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *Eur Psychiatry*. 2010;25(Suppl 2):S6-11.
- Scorza FA, Schmitt A, Cysneiros RM, Arida RM, Cavalheiro EA, Gattaz WF. Thalamic nuclear abnormalities as a contributory factor in sudden cardiac deaths among patients with schizophrenia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(10):539-46.
- Koponen H, Alaräisänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry*. 2008;62:342-5.
- Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(Suppl 4):4-7.
- Thomicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *BJ Psychiatry*. 2011;199(6):441-2.
- Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry*. 2010;55:752-60.
- Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Munk Laursen T. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry*. 2011;199:453-8.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:1115-21.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;171:502-8.
- Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:1308-12.
- Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol*. 2010;24(Suppl 4):17-25.
- Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:574-81.
- Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 2):15S-22S.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-7.
- De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Swiers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry*. 2011;199:99-105.
- Pramyothin P, Khadhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:460-6.
- Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Psychotic disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. *Psychiatr Danub*. 2009;21:361-7.
- Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:4-14.
- Fórmula framingham URL <http://www.framinghamheartstudy.org> 1.3.2012
- Guía de buena práctica clínica en ictus. Madrid: IM&C; 2004.
- Wildgust HJ, Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J Psychopharmacol*. 2010;24(Suppl 4):37-50.
- Allison D, Menore J, Heo M, et al. Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-96.
- Davidson S, Judd F, Jolley D, Hocking B, Thompson S, Hyland B. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35:196-202.

28. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 BirthCohort study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 :559-63.
29. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl):13-26.
30. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:4-14.
31. Goff DC, Sullivan LM, and McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res*. 2005;80:45-53.
32. Oud MJ, Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract*. 2009;10:32.
33. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *Br J Psychiatry*. 2009;195:545-50.
34. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol*. 2010;24(Suppl 4):69-80.
35. Martínez-Salio A, Sierra-Hidalgo F, Correas-Callero, de Pablo-Fernández E, Ruiz-Morales J, Rodríguez-Vallejo A. Análisis de las interconsultas hospitalarias de psiquiatría a neurología: la neuropsiquiatría real. *Neurología*. 2010;53:198. Especial congreso
36. Piñol-Ripoll G, Boné B, Purroy F, Quilez A, Sanahuja J, Boix M, et al. Análisis de las interconsultas hospitalarias de psiquiatría a neurología. *Neurología*. 2010;53:216. Especial congreso.
37. Sáiz Ruiz, et al. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:251-64.
38. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(6):421-7.
39. Kang JH, Xirasagar S, Lin HC. Lower mortality among stroke patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosom Med*. 2011;73:106-11.
40. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S, Hwang YT, Lee HC. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):234-41.
41. Tonkonogy JM, Geller JL. Late-onset paranoid psychosis as a distinct clinicopathologic entity: magnetic resonance imaging data in elderly patients with paranoid psychosis of late onset and schizophrenia of early onset. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12:230-5.
42. Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Cathcart S. Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation. *Br J Psychiatry*. 1999;175:416-21.
43. Sachdev P, Brodaty H. Quantitative study of signal hyperintensities on T2-weighted magnetic resonance imaging in late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(21):1958-67.
44. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33:21-5.
45. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. 2008;39:2929-35.
46. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291:427-34.
47. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:392-6.
48. Lim JS, Kwon HM. Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2010;7:239-51.
49. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-41.
50. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):273-86.
51. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 7):22-31.
52. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(7):171-9.
53. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2007;16:882-90.
54. Brooks JO 3rd, Chang HS, Krasnykh O. Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic medication. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11(4):33-40.
55. Estudio CATIE URL: <http://www.catie.unc.edu> 1.3.2012
56. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):175-87.
57. Reist C, Mintz J, Albers LJ, Jamas MM, Szabo S, Ozdemir V. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic related disorders in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:46-51.
58. Tosh G, Clifton A, Bachner M. General physical health advice for people with serious mental illness. *Schizophrenia Bull*. 2011;37:671-3.
59. De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, et al. Reversibility of antipsychotic treatment-related diabetes in patients with schizophrenia: a case series of switching to Aripiprazole. *Diabetes Care*. 2006;29:2329-30.
60. Ried LD, Renner BT, McConkey JR, Bengtson MA, Lopez LM. Increased cardiovascular risk with second-generation antipsychotic agent switches. *J Am Pharm Assoc*. 2006;46:491-501.
61. Kamphuis H, Arends J, Timmerman L, van Marle J, Kappert J. Myocarditis and cardiomyopathy: underestimated complications resulting from clozapine therapy. *Tijdschr Psychiatr*. 2010;52:223-33.
62. Montes JM, Rodríguez JL, Balbo E, Sopelana P, Martín E, Soto JA, et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;30:383-8.
63. Meyer JM. Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:23-42.
64. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):937-48.
65. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006;51:480-91.
66. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(Suppl 3):149-55.
67. Scheepers-Hoeks AM, Wessels-Basten SJ, Scherders MJ, Bravenboer B, Loonen AJ, Kleppe RT, et al. Schizophrenia and antipsychotics associated with the metabolic syndrome. *An*

Nuria Berrocal, et al.

Esquizofrenia y enfermedad cerebrovascular. Descripción de una serie y revisión bibliográfica

- overview. *Tijdschr Psychiatr*. 2008;50:645-54.
68. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res*. 2008;99:13-22.
69. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, et al. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:132-7.
70. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 18):27-35.
71. Marder SR, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harv Rev Psychiatry*. 2007;15:245-58.
72. Bai YM, Lin CC, Chen JY, LinCY, Su TP, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1276-9.
73. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 468-97.
74. Citrome LL, Holt RIG, Zachry WM, Clewell JD, Orth PA, Karagianis JL, et al. Risk of Treatment-Emergent Diabetes Mellitus in Patients Receiving Antipsychotics. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1593-603.
75. Del Valle MC, Loebel AD, Murray S, Yang R, Harrison DJ, Cuffel BJ. Change in framingham risk score in patients with schizophrenia: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, 6-week trial of ziprasidone and olanzapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8:329-33.
76. Mehta S, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Risk of cerebrovascular adverse events in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:689-98.

5.2 SEGUNDO ESTUDIO

Is cerebrovascular disease a silent condition in patients with chronic schizophrenia-related disorders?

Nuria Berrocal-Izquierdo^a, Miquel Bioque^b and Miguel Bernardo^{b,c}

Patients with chronic schizophrenia-related disorders are at a heightened risk of developing cardiovascular disease. The presence and interpretation of cerebral vascular lesions in neuroimaging tests in these patients represents a common clinical challenge. Nevertheless, the literature on cerebrovascular disease in this population is scarce and contradictory. The aim of this study was to analyse the relationship between schizophrenia-related disorders and cerebrovascular morbidity. A case-control study compared cerebrovascular morbidity in a group of patients with schizophrenia-related disorder versus a group of patients with another severe mental illness. The risk of presenting cerebrovascular morbidity was four times higher and statistically significant in patients with schizophrenia-related disorders compared with controls, paired by age and sex. However, both groups were homogeneous in terms of cardiovascular risk factors. There were significant differences between the two groups only in the time using first-generation antipsychotic drugs and taking two or more antipsychotic medications simultaneously. The relationship between chronic schizophrenia-related disorders and

cerebrovascular disease may be beyond the classic cardiovascular risk factors and related to certain medications. This is one of the first studies to focus on the relation among cerebrovascular morbidity, antipsychotic drugs and disorders related to schizophrenia in middle-aged and elderly adults. *Int Clin Psychopharmacol* 32:80–86 Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

International Clinical Psychopharmacology 2017; 32:80–86

Keywords: antipsychotic agents, psychotic disorders, stroke

^aDepartment of Neurology, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, ^bBarcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Center for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM) and ^cDepartment of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Biomedical Research Institute August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Correspondence to Nuria Berrocal-Izquierdo, MD, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Dr Antoni Pujades Street 42, 08831 Sant Boi de Llobregat, Spain
Tel: +34 93 6406350; fax: +34 93 6520051; e-mail: berrocalnuria@yahoo.es

Received 1 July 2016 Accepted 20 September 2016

Introduction

The relation between cerebrovascular diseases (CVD) and psychiatric pathology has been explored widely in the past few years. In particular, the existing literature describes the development of neuropsychiatric clinical conditions following cerebrovascular events (Chen and Tzeng, 2010). Less common are descriptions of the presence of CVD in patients with previous psychiatric pathology and even harder to find are studies that specifically mention silent CVD as a finding in patients with several mental disorders (Fujikawa *et al.*, 1995; Avdibegović *et al.*, 2007). Furthermore, the published data around this question are contradictory. Studies show that, in patients with schizophrenia, the cerebrovascular risk is higher than (Brown *et al.*, 2000; Lin *et al.*, 2008; Lahti *et al.*, 2012), lower than (Kang *et al.*, 2011) or similar (Sokal *et al.*, 2004) to that in the general population.

Silent CVD is also a controversial subject. It is defined as 'the presence of cerebral infarcts in computed tomography scans or MRIs without the presence of a corresponding clinically apparent cerebral ischemic event' (Zhu *et al.*, 2011). The definition is broad enough to include very different clinical and radiological findings (Fanning *et al.*, 2014a). It is known that its presence

increases the risk of clinical infarction by two to four times in population-based studies. Its actual incidence is unknown, but it is assumed to be between 10 and 20%, with a range from 5 to 62% from one series to another (Lee *et al.*, 2000; Vermeer *et al.*, 2003; Fanning *et al.*, 2014b). Furthermore, the term 'silent' is considered to be controversial and sometimes inappropriate as it is not consistently defined in clinical practice, in clinical research or in assessments of the public health (Vermeer *et al.*, 2003). It has been shown that patients with silent infarcts have poorer overall functional status because of gait disturbances, parkinsonism, cognitive dysfunction and depression (Reitz *et al.*, 2006). They may have also subtle examination findings such as mild facial paresis, pronator drift, reflex abnormality or visual field deficit, which are difficult to detect under routine circumstances (Sacco *et al.*, 2013).

Schizophrenia is related to high rates of cardiovascular morbidity and mortality (Hannerz *et al.*, 2001), with a two to three times risk of premature death (Scorza *et al.*, 2010) and an up to three times greater risk of unexpected sudden death because of natural causes (Koponen *et al.*, 2008). It is associated with a 20% reduction in the levels of life expectancy in the general population, which

means a loss of 20 years of life for men and 15 for women (Hannerz *et al.*, 2001; Hennekens *et al.*, 2005; Koponen *et al.*, 2008). This is attributable to significantly higher levels of almost all the cardiovascular risk factors, to lifestyle and to generally poorer self-supervision of health (Hennekens *et al.*, 2005; Montejó, 2010; Thornicroft, 2011; Laursen *et al.*, 2014). Moreover, indicators of ageing (reduced telomere length and levels of markers of oxidative stress) have been found to be more prevalent in schizophrenic patients and their relatives than matched controls (Fernandez-Egea *et al.*, 2009; Okusaga, 2014).

Because of all these facts, schizophrenia has been proposed to be associated with an accelerating physiological and structural ageing not only in the brain but also in the whole body (Kirkpatrick *et al.*, 2009; Jeste *et al.*, 2011; Papanastasiou *et al.*, 2011).

Patients with a recent diagnosis of nonaffective psychosis have been described with several cardiometabolic abnormalities before the antipsychotic therapy. These include glucose intolerance and diabetes (Fernandez-Egea *et al.*, 2009; Kirkpatrick *et al.*, 2009), metabolic syndrome (Saari *et al.*, 2005; Osborn *et al.*, 2008), increased visceral fat (Thakore *et al.*, 2002), higher blood pressure (Fernandez-Egea *et al.*, 2009) and higher incidence of cardiac sudden death (Davidson, 2002; Koponen *et al.*, 2008). Some types of infectious agents might also be involved (Dickerson *et al.*, 2014).

The use of antipsychotic drugs medication is also a relevant factor (Allison and Casey, 2001; Leucht *et al.*, 2009; Meyer, 2010), especially at high doses (Torniainen *et al.*, 2014). In April 2005, the Food and Drug Administration provided information on the increased risk of mortality in elderly patients receiving second-generation antipsychotic drugs (SGAs), and in June 2008, this risk was also associated with first-generation antipsychotic drugs (FGAs) (Gill *et al.*, 2007; Schneeweiss *et al.*, 2007). Since then, several studies have confirmed these conclusions in the elderly (Liperoti *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2005; Pratt *et al.*, 2010; Sacchetti *et al.*, 2010; Huybrechts *et al.*, 2012; Sikirica *et al.*, 2014) and in young patients (Wu *et al.*, 2013; Correll *et al.*, 2015). Still, it is important to point out that there are some studies that do not confirm this increased risk in the elderly population (Gill *et al.*, 2005).

Compared with FGA, SGAs are better tolerated, cause fewer extrapyramidal effects and produce more metabolic and cardiovascular adverse effects (Allison and Casey, 2001; Leucht *et al.*, 2009; Meyer, 2010). There is evidence that these effects are not the same in all the SGA; thus, individualized use is recommended for each one of them (Drici and Priori, 2007; Stahl *et al.*, 2009; Stahl, 2013). Race and sex play a moderate role in the metabolic side effects of antipsychotics: although men are more vulnerable globally to cardiovascular risk factors, cardiovascular death is disproportionately increased in the women who take antipsychotic drugs (Brooks *et al.*, 2009;

Seeman, 2009; Meyer, 2010). It is known that there is significant individual susceptibility and some young patients with schizophrenia who have never received antipsychotic treatment have been identified as forming a population that is especially vulnerable to weight gain and to experiencing changes in glucose metabolism with the SGAs in their first psychotic episode (Pramyothin and Khaothiar, 2010).

The use of antipsychotic polytherapy is a controversial issue as its use seems to be related to a higher cost of treatment and with more side effects (Stahl and Grady, 2006). Its use for the management of treatment-resistant psychotic symptoms is common in practice (10–30% in the USA and 13.8% in our area), which contrasts with the little evidence there is on efficacy and safety (Correll *et al.*, 2009; Bernardo *et al.*, 2012).

Furthermore, patients themselves may have difficulties in recognizing their own somatic symptoms and non-psychiatric physicians may have practical difficulties in applying the same clinical guidelines for somatic pathology with patients with severe mental illnesses as they do with the general population (Mitchell and Lord, 2010).

To our knowledge, what has been described of the relation between CVD and psychotic disorders is limited. In this context, the aim of the present study was to study the frequency of CVD in patients with severe mental illness, especially schizophrenia-related disorders, compared with a control group, to determine whether or not there is a relation between the two pathologies.

Patients and methods

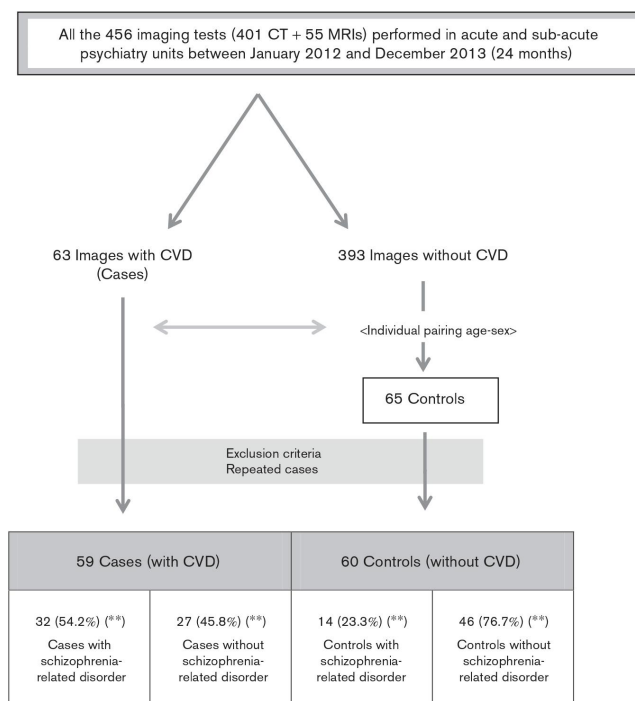
Patient selection

A retrospective review was carried out of all the imaging tests ordered by the acute and subacute psychiatric units of our hospital from January 2012 to December 2013 (24 months), as well as of the clinical histories of the patients who were tested. Among these, all patients who had some type of CVD were identified as 'cases'. Two types of CVD were considered (Fig. 1):

- (1) Symptomatic CVD: patients with a history of symptomatic cerebrovascular events (transient ischaemic attack or stroke).
- (2) Silent CVD: patients who had not presented symptoms, but who had undergone a neuroimaging test (computed tomography or cranial MRI) that showed clearly ischaemic vascular lesions (diffuse vascular leucoencephalopathy, at least one lacunar infarct or other ischaemic lesions).

A neuroimaging test was requested on the basis of strict clinical criteria and usually to rule out organic aetiologies or complications. The most common reasons were as follows: suspected cognitive impairment, atypical or

Fig. 1



Schematic summary of the study. **Statistically significant differences ($P \leq 0.05$). CT, computerized axial tomography; CVD, cerebrovascular disease.

asymmetric extrapyramidal syndromes, study of a first psychotic episode, headache, seizures and gait disorders.

Following this, the controls were selected and paired by age and sex individually with each case. These controls were also obtained from the same psychiatric units. They were patients with a psychiatric disorder who did not have a personal history of CVD symptomatology and who had also undergone a neuroimaging test, but whose results had shown no signs of vascular lesion.

Afterwards, for each patient, it was determined whether or not they presented a schizophrenia-related disorder (schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder or unspecified psychotic disorder) as the primary psychiatric diagnosis according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV) diagnostic criteria.

Exclusion criteria for all groups were an active pattern of alcohol abuse, active use of sympathomimetic drugs,

psychotic disorders secondary to organic pathology or drug use and a history of severe cranioccephalic trauma.

In addition, information was collected on the personal history of each patient, including biometric and analytical data. Pharmacological records were also collected covering the previous 5 years, particularly the number and duration of antipsychotic treatments and for how long each of them was taken, whether they were FGAs or SGAs and the number of months during which two or more antipsychotics were taken simultaneously (polytherapy).

As a global measurement of cardiovascular risk, the Framingham Risk Score was calculated for all patients. This score measures the risk of suffering a cardiovascular event over a 10-year period taking into account age, sex, systolic blood pressure, high density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, use of antihypertensive drugs, the presence of diabetes mellitus and smoking status.

Neither researchers nor radiologists were blinded to the diagnoses during the study.

The ethical committee of the hospital approved the study.

Statistical methods

The data were analysed using SPSS 20.0 (IBM Corp, 2011). The results were expressed as mean (SD), assuming an α error margin of 5%. For the descriptive analysis, the student *t*-test was carried out for continuous variables and χ^2 was used for categories, after verifying that they fulfilled the conditions for application. For the multivariate analysis, a binary logistic regression analysis was used. For all the tests of the hypothesis, the level of significance was set at *P* of 0.05 or less.

Results

Description of the sample

The most important demographic data are shown in Table 1.

The sample size was 119 patients (Fig. 1). Of the 59 cases in whom some form of CVD was found, the diagnosis was largely a silent CVD as an asymptomatic finding in the imaging tests (86.4%; 51/59).

The main psychiatric and neurological diagnoses are shown in Tables 2 and 3.

The most relevant values for the pharmacological variables collected in the sample are presented in Table 4.

Patients were correctly paired for age and sex.

Raw analysis

Vascular risk factors

The two groups were largely homogeneous in age, sex, smoking status, diabetes mellitus, hypertension, BMI, hypercholesterolaemia and Framingham Risk Score.

Medication

Among the cases, there was greater use of antipsychotic drugs, but the only significant differences were in the months taking FGAs and the number of months taking two or more drugs simultaneously (use of polytherapy) (Table 4).

Global risk

Among the patients with CVD, the frequency rate for schizophrenia-related disorders was 54.2% (32/59), whereas among controls without CVD, the figure was

Table 2 Type and frequency of cerebrovascular disease described in the cases

Clinical expression	Type of CVD	Cases (n = 59)
Asymptomatic (silent CVD) [n (%)]	Vascular leucoencephalopathy	26 (44.1)
	Lacunar lesions	16 (27.1)
	Combination of leucoencephalopathy and lacunar lesions	4
	Other ischaemic lesions	5
Symptomatic (n)	Transient ischaemic attack	4
	Stroke	4

CVD, cerebrovascular disease.

Table 3 Psychiatric diagnoses in cases and controls

Primary psychiatric diagnoses	Cases (n = 59)	Controls (n = 60)
Mood disorder [n (%)]	12 (20.3)	24 (40)
Schizophrenia [n (%)]	11 (18.6)	7 (11.7)
Schizoaffective disorder (n)	7	2
Delusional disorder (n)	5	2
Unspecified psychotic disorder (n)	9	3
Bipolar disorder [n (%)]	6 (10.2)	16 (26.7)
Dementia (n)	4	2
Personality disorder (n)	3	2
Other (n)	2	2

Table 4 Case-control study

	Mean (SD)	
	Cases (n = 59)	Controls (n = 60)
Number of FGAs taken	0.25 (0.58)	0.13 (0.34)
Use of FGAs (months)	9.2 (28.0)	0.56 (2.0)
	(<i>P</i> = 0.019)**	(<i>P</i> = 0.019)**
Number of SGAs taken	1.0 (1.1)	0.82 (1.1)
Use of SGAs (months)	20.8 (32.0)	15.6 (26.7)
Months taking two or more antipsychotics simultaneously	9.5 (21.5)	2.6 (10.8)
	(<i>P</i> = 0.025)**	(<i>P</i> = 0.025)**
Chlorpromazine equivalent mean daily dose (mg/day)	258 (257)	263 (209)

Data on the use of antipsychotic drugs in the last 5 years.

FGA, first-generation antipsychotic drug; SGA, second-generation antipsychotic drug.

**Statistically significant differences (*P* ≤ 0.05).

23.3% (14/60). This translates into odds ratio = 3.9 (1.8–8.6) (*P* = 0.001) (Fig. 1).

Multivariate analysis

When the demographic and pharmacological variables described above were individually included in a multivariate analysis, the relation between schizophrenia-related disorders and CVD was not significantly modified by any of them.

Discussion

According to the present results, the presence of a schizophrenia-related disorder might increase four-fold, and significantly, the risk of presenting some form of CVD compared with patients with other kinds of severe psychiatric pathologies.

Table 1 Demographic data of the cases and controls

	Cases and controls (n = 119)	
	Cases (n = 59)	Controls (n = 60)
Age (years) [mean (SD)]	69.3 (11.9)	68.6 (11.3)
Male [n (%)]	24 (40.7)	27 (45)
Framingham risk score (%) [mean (SD)]	21.6 (15.7)	22.8 (15.9)

In terms of the causes that might be responsible for this increased risk, in this sample, no significant differences or clear influence of the variables under study in strict relation to the cardiovascular risk factors were found. This is noteworthy and leads one to consider that there may be other factors that were not analysed, such as the premature ageing mentioned above, contributing towards the increased cerebral vascular risk in the patient group.

However, significant differences were found in the number of months taking FGAs and in the months taking two or more drugs.

Some other studies have previously explored the relation between antipsychotic drugs, antipsychotic polytherapy and CVD. Similar to this study, some have shown that FGAs increase the risk of stroke more than SGAs (Sacchetti *et al.*, 2008; Kleijer *et al.*, 2009; Laredo *et al.*, 2011; Jackson *et al.*, 2014), but some others do not (Finkel *et al.*, 2005; Gill *et al.*, 2005). The current literature on antipsychotic polytherapy shows results similar to those of the present study: it is not recommended to use it regularly, but it is accepted that, in selected patients or in certain situations, it can be the most efficient strategy (Stahl, 2013; Katona *et al.*, 2014).

The limitations of this study centre upon the basis for the sample. This was limited by being drawn from patients who required admission to a psychiatric unit at least once, and therefore, it did not include patients in more moderate phases among whom it is also likely that vascular prevention strategies would be more easily applied.

Another limitation of this study, and of all studies that include the concept of silent CVD, is that its detection is extremely difficult at the population level, for the reason that neuroimaging is rarely performed in those who have not presented any clinical signs of neurological problems. Specifically in this study, there is a selection bias because neuroimaging tests are usually performed in patients with a first psychotic episode, suspected organic aetiologies or a complicated course.

Finally, the profile of patients may differ depending on the units where they were admitted (acute or subacute), beyond the listed variables. These differences may contribute towards the selection bias mentioned above.

However, one of the strengths of this study is that, unlike most published studies, this one compares patients with schizophrenia-related disorders not with the general population but with patients with other severe mental illnesses, and therefore more like them. This confers greater value on the differences that are found.

Our data are in line with the articles noted above (Brown *et al.*, 2000; Lin *et al.*, 2008; Lahti *et al.*, 2012) on the increased cerebrovascular risk of patients with schizophrenia-related disorders.

Conclusion

These findings show that patients with schizophrenia-related disorders might be a heightened risk of presenting CVD that it, is not only at the cost of increased overall cardiovascular risk and that prolonged use of antipsychotic drugs might play an important role in this question.

We believe that these results are relevant because among the preventive health strategies, there need to be items that pertain to cerebrovascular health. In the NICE guidelines from 2014 (NICE, 2014), for example, there is the principle that before treating a patient with antipsychotic medication, there needs to be basic healthcare education on nutrition, physical exercise and the movement disorders that may arise from treatment, but no mention is made of learning to detect early or subtle symptoms of cerebrovascular disease.

To our knowledge, this is one of the first studies to focus on the relation among cerebrovascular morbidity, antipsychotic drugs and disorders related to schizophrenia in middle-aged and elderly adults.

Acknowledgements

Thanks are due to Alpha Languages Services for the translation service.

Conflicts of interest

Dr. Bernardo has been a consultant for, has received grant/research support and honoraria from or has been on the speakers/advisory board of ABBiotics, Adamed, Almirall, AMGEN, Boehringer, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Gedeon, Hersill, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche and Servier. He received research funding from the Spanish Ministry of Health, the Spanish Ministry of Science and Education, the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Foundation European Group for Research In Schizophrenia (EGRIS), NARSAD and the 7th Framework Program of the European Union. Dr. Bioque has been a consultant for, has received grant/research support and honoraria from or has been on the speakers/advisory board of Adamed, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka and Pfizer. Dr. Berrocal-Izquierdo has received honoraria from Zambon and Actelion.

References

- Allison DB, Casey DE (2001). Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 7):22–31.
- Avdibegović E, Beđirović E, Selimbasić Z, Hasanović M, Sinanović O (2007). Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatr Danub* 19:49–55.
- Bernardo M, Coma A, Ibáñez C, Zaza C, Bari JM, Serrano-Blanco A (2012). Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study. *BMC Psychiatry* 12:42.

- Brooks JO, Chang HS, Krasnykh O (2009). Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic medication. *Curr Psychiatry Rep* 11:33–40.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B (2000). Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177:212–217.
- Chen JH, Tzeng NS (2010). Successful treatment with amisulpride for poststroke psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 22:352.e1.
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S (2009). Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 35:443–457.
- Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, Sullivan TB, Joffe RT (2015). Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 14:56–63.
- Davidson M (2002). Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 63 (Suppl 9):5–11.
- Dickerson F, Stallings C, Ortoni A, Schroeder J, Khushalani S, Yolken R (2014). Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. *Schizophr Bull* 40:796–803.
- Driscoll MD, Priori S (2007). Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 16:882–890.
- Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA, Fraser JF (2014a). Emerging spectra of silent brain infarction. *Stroke* 45:3461–3471.
- Fanning JP, Wong AA, Fraser JF (2014b). The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med* 12:119.
- Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, *et al.* (2009). Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 194:434–438.
- Finkel S, Kozma C, Long S, Greenspan A, Mahmoud R, Baser O, Engelhart L (2005). Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *Int Psychogeriatr* 17:617–629.
- Fujikawa T, Yamawaki S, Toudou Y (1995). Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke* 26:946–949.
- Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, *et al.* (2005). Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 330:445.
- Gill SS, Bronskill SE, Normand SLT, Anderson GM, Sykora K, Lam K, *et al.* (2007). Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 146:775–786.
- Hannerz H, Borgå P, Borritz M (2001). Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health* 115:328–337.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 150:1115–1121.
- Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olsson M, Avorn J, Levin R, *et al.* (2012). Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 344:e977.
- IBM Corp (2011). *SPSS Statistics for Windows [Computer Program] Version 20.0*. Armonk, New York: IBM Corp.
- Jackson JW, VanderWeele TJ, Viswanathan A, Blacker D, Schneeweiss S (2014). The explanatory role of stroke as a mediator of the mortality risk difference between older adults who initiate first- versus second-generation antipsychotic drugs. *Am J Epidemiol* 180:847–852.
- Jeste DV, Wolkowitz OM, Palmer BW (2011). Divergent trajectories of physical, cognitive, and psychosocial aging in schizophrenia. *Schizophr Bull* 37:451–455.
- Kang JH, Xirasagar S, Lin HC (2011). Lower mortality among stroke patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 73:106–111.
- Katona L, Czobor P, Bitter I (2014). Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res* 152:246–254.
- Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Garcia-Rizo C, Bernardo M (2009). Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 107:122–127.
- Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF, Knol W, Heerdink ER (2009). Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol* 23:909–914.
- Koponen H, Alaräisänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJP, *et al.* (2008). Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry* 62:342–345.
- Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H, Beary M, Hodgson R, Kajantie E, *et al.* (2012). Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 42:2275–2285.
- Laredo L, Vargas E, Blasco AJ, Aguilar MD, Moreno A, Portolés A (2011). Risk of cerebrovascular accident associated with use of antipsychotics: population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 59:1182–1187.
- Laursen TM, Mortensen PB, MacCabe JH, Cohen D, Gasse C (2014). Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a Danish population-based study. *Psychol Med* 44:1625–1637.
- Lee SC, Park SJ, Ki HK, Gwon HC, Chung CS, Byun HS, *et al.* (2000). Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension* 36:73–77.
- Leucht S, Corves C, Arbreiter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373:31–41.
- Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S, Hwang YT, Lee HC (2008). An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 101:234–241.
- Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, Bernabei R (2005). Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med* 165:696–701.
- Meyer JM (2010). Antipsychotics and metabolites in the post-CATIE era. *Curr Top Behav Neurosci* 4:23–42.
- Mitchell AJ, Lord O (2010). Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 24:69–80.
- Montejo AL (2010). The need for routine physical health care in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 25 (Suppl 2):S3–S5.
- NICE (2014). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. Guidance and guidelines. Natl Inst Clin Excell. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178> [Accessed 10 May 2016].
- Okusaga OO (2014). Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis* 5:256–262.
- Osborn DPJ, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I (2008). Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry* 8:84.
- Papanastasiou E, Gauthran F, Smith S (2011). Schizophrenia as segmental progenia. *J R Soc Med* 104:475–484.
- Pramyothin P, Khaothiar L (2010). Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17:460–466.
- Pratt N, Roughhead EE, Ryan P, Salter A (2010). Antipsychotics and the risk of death in the elderly: an instrumental variable analysis using two preference based instruments. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 19:699–707.
- Reitz C, Trenkwalder C, Kretschmar K, Roesler A, V Eckardstein A, Berger K (2006). Relation of cerebral small-vessel disease and brain atrophy to mild Parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 21:1914–1919.
- Saari KM, Lindeman SM, Vilo KM, Isohanni MK, Järvelin MR, Laurén LH, *et al.* (2005). A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 66:559–563.
- Sacchetti E, Trifiro G, Caputi A, Turrina C, Spina E, Cricelli C, *et al.* (2008). Risk of stroke with typical and atypical antipsychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *J Psychopharmacol* 22:39–46.
- Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P (2010). Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 33:273–288.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, *et al.* (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44:2064–2089.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS (2007). Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 176:627–632.
- Scorza FA, Schmitt A, Cysneiros RM, Arida RM, Cavalheiro EA, Gattaz WF (2010). Thalamic nuclear abnormalities as a contributory factor in sudden cardiac deaths among patients with schizophrenia. *Clinics (Sao Paulo)* 65:539–546.
- Seeman MV (2009). Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull* 35:937–948.
- Sikriva S, Marino M, Gagne JJ, De Palma R, Maio V (2014). Risk of death associated with the use of conventional vs. atypical antipsychotic medications: evaluating the use of the Emilia-Romagna Region database for pharmacoepidemiological studies. *J Clin Pharm Ther* 39:38–44.
- Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, Dixon LB (2004). Comorbidity of medical illnesses among adults with serious

- mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* **192**:421–427.
- Stahl SM, Grady MM (2006). High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. *Psychiatr Serv* **57**:127–129.
- Stahl SM, Mignon L, Meyer JM (2009). Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* **119**:171–179.
- Stahl SM (2013). Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psychiatr Salud Ment* **6**:97–100.
- Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R (2002). Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**:137–141.
- Thorncroft G (2011). Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry* **199**:441–442.
- Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, Tiihonen J (2014). Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* **41**:656–663.
- Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB (2003). Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* **34**:392–396.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA (2005). Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* **353**:2335–2341.
- Wu CS, Wang SC, Gau SSF, Tsai HJ, Cheng YC (2013). Association of stroke with the receptor-binding profiles of antipsychotics—a case-crossover study. *Biol Psychiatry* **73**:414–421.
- Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H (2011). Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke* **42**:1140–1145.

5.3 TERCER ESTUDIO

(En prensa, aceptado para publicación en Journal of Psychiatric Practice)

Relationship between antipsychotic drugs and cerebrovascular disease in patients with severe mental disorder.

Nuria Berrocal-Izquierdo, Miquel Bioque , Miguel Bernardo

Abstract

Introduction and objectives. The presence of cerebrovascular disease in patients with severe mental disorder is a relatively common clinical event, especially in its asymptomatic forms. Nevertheless, the literature on this issue is scarce and sometimes contradictory. Antipsychotic drugs, especially atypical ones, play an important role in the overall cardiovascular health of these patients. The aim of this study is to analyse the frequency of cerebrovascular disease in patients with and without severe mental disorder.

Patients and methods. We present a retrospective cohort study that compares the frequency of cerebrovascular disease, including silent forms, in a group of patients without mental illness and without history of antipsychotic drug intake, with another group of patients diagnosed with severe mental disorder who had received antipsychotic treatment. The mean age of the groups was 63 years.

Results. After matching for age and gender, the frequency of cerebrovascular disease was the same in both groups and was not modified by the use of antipsychotic drugs. A non-significant trend towards an association with prolonged use of antipsychotic polypharmacy was found.

Conclusions. In this study, in contrast to previous reports, antipsychotic drug use and the presence of severe mental disorder are not associated with an increased risk of cerebrovascular disease.

Keywords: cerebrovascular disorders, mental disorders, antipsychotic agents/adverse effects, antipsychotic agents/administration & dosage, polypharmacy.

Introduction

The relationship between cerebrovascular disease (CVD) and psychiatric illnesses has been extensively studied in recent years. The existing literature focuses mainly on the development of psychiatric pathology following a cerebrovascular event⁽¹⁾. Studies of the presence of CVD in patients with severe mental disorder (SMD) are scarce and show contradictory results, especially those that include the concept of silent CVD^(2,3).

In patients with SMD, especially those with a schizophrenia-related disorder, the somatic comorbidity described is extensive and includes an increased risk of metabolic syndrome and overall cardiovascular disease^(4,5). The use of antipsychotic drugs is a relevant factor⁽⁶⁾, especially when given at high doses⁽⁷⁾. In April 2005, the Food and Drug Administration reported an increased risk of mortality in elderly patients taking second generation or atypical antipsychotics (SGA). In June 2008, this risk was extended to first generation or typical antipsychotics (FGA)^(8,9). Since then, several studies have confirmed these data in the elderly^(10–13) and in young adults^(14–16).

Few studies, however, refer to the specific risk of stroke related to taking antipsychotics ^(19–24), especially in non-elderly adult patients. What is more, the results of these studies are less homogeneous than those recorded for mortality.

Most of the texts reviewed ^(12,14,16–18, 21–23) find an increased risk in patients treated with antipsychotics, and a greater risk in the case of SGA than FGA. However, in a large prospective study carried out in 2014, Jackson et al. ⁽¹⁹⁾ described a minimally increased relative risk (RR = 1.2) among patients who consumed FGA compared to those who consumed SGA. According to those authors, the development of a stroke alone would explain a marginal 2.7% of the difference in mortality found between the two groups of patients. Franchi et al. reached a similar conclusion ⁽²⁰⁾ in a prospective case-control study published in 2013. They did not find a general relationship between SGA consumption and the risk of developing CVD, but they reported that the use of FGA over a long period of time increases the risk of CVD, and that the interaction between antipsychotics and acetylcholinesterase inhibitors (used in the treatment of dementia) may, paradoxically, reduce this risk. Similarly, Laredo et al. ⁽¹⁶⁾ in 2011 found a very slightly increased risk (OR 1.16) of CVD in elderly patients (> 65 years) with dementia treated with SGA; they also found that this risk disappears after cessation of the drugs.

The aim of the present study was to analyse the risk of developing both silent and symptomatic CVD in patients taking antipsychotics.

Patients and methods

Patient selection (Figure 1)

A retrospective cohort study was performed in which patients were selected according to the presence or absence of the risk factor to be studied (in this case, the presence of SMD with the subsequent consumption of antipsychotics). After this, the presence or absence of the pathology associated with the risk factor (in this case, some type of CVD) was investigated. Finally, the relationship between the exposure and the pathology found was analysed.

The study was carried out at the Hospital Parc Sanitari Sant Joan de Déu between January 2013 and December 2014. The non-exposed cohort was obtained by randomly selecting 55 patients from the neurological clinic using simple sampling. Those patients were over the age of 30, had undergone a neuroimaging test (CT or MRI) and had not been diagnosed with any psychiatric pathology by either a primary care or a specialized care service. The exposed cohort was obtained from the acute and subacute psychiatry units at the same center. The exposed cohort comprised 44 patients matched individually by age and gender with non-exposed patients, who were administered a neuroimaging test during their admission. The clinical, epidemiological and pharmacological data of the five years prior to the events, or the image test of each of the patients, were reviewed. Psychiatric diagnoses were collected and classified according to DSM IV. The classic definition of SMD was considered to refer mainly to long-lasting mental disorders that cause disability and social dysfunction as a consequence of the symptoms of the disease ⁽²⁴⁾.

Two types of CVD were considered:

- Symptomatic CVD: patients with a history of symptomatic

cerebrovascular events (transient ischaemic attack or stroke).

- Silent CVD: patients who had not presented symptoms, but who had undergone a neuroimaging test (CT or MRI) that showed clearly ischaemic vascular lesions (diffuse vascular leucoencephalopathy, at least one lacunar infarct or other ischaemic lesions).

Neuromaging tests were evaluated by one of the neuroradiologists at the center. The tests were coded based on strictly radiological criteria. Lesions of vascular origin were the ones that appeared as hypodensities in CT or as hyperintensities in the T2, DP and FLAIR sequences of the MRI, and also followed a pattern of vascular distribution (involvement of a defined arterial territory, of the subcortical sub-U fibers of the white matter, or of deep border territories or of the basal ganglia) ^(25,26).

Exclusion criteria for all groups were: an active pattern of alcohol abuse, active use of sympathomimetic drugs, psychiatric disorders secondary to organic pathology or drug use and a history of severe cranioencephalic trauma.

In the study neither the neuroradiologists nor the researchers were blind to the diagnoses. The study was approved by the hospital's ethical committee.

Statistical analysis

The data were analysed using SPSS 20.0 (IBM Corp, 2011). The

results were expressed as mean (SD), assuming an α error margin of 5%. For the descriptive analysis, the student t -test was carried out for continuous variables and χ^2 was used for categories, after verifying that they fulfilled the conditions for application. For the multivariate analysis, a binary logistic regression analysis was used. For all the tests of the hypothesis, the level of significance was set at $p = 0.05$ or less.

The multivariate analysis was performed by binary logistic regression both for the total sample and for the male and female subgroups.

To determine whether there was a linear relationship between the quantitative pharmacological variables (months of antipsychotic intake, months of polypharmacy and cumulative mean dose of chlorpromazine) and the frequency of CVD, these variables were first categorized into percentiles corresponding to 25%, 50% and 75% of the data (or quartiles). A binary logistic regression was then performed with trend analysis using the reference category "no antipsychotic consumption" in all cases.

Results

The most relevant demographic data are shown in Table 1 and the diagnoses of the SMD group in Table 2. Following the established matching criteria, there were no statistically significant differences between the age and gender of the two groups. The sample comprised 99 subjects.

Forty per cent of patients without psychiatric disease (22/55)

presented CVD, compared with 38.6% (17/44) of those with psychiatric disease. This reflects an OR of 0.944 (95% CI: 0.42 to 2.2, $p = 0.890$) so there was no statistically significant difference between the two percentages.

Table 1 shows the multivariate analysis of all the pharmacological variables, performed using the presence or absence of CVD as the dependent variable. None of the independent variables showed a statistically significant effect either on the total sample or on the male and female subgroups.

In the stratified analysis of the frequency of CVD according to the levels of drug consumption, the results were as follows:

- Months of antipsychotic polypharmacy. The group with the shortest time of polypharmacy had an OR of CVD of 0.86 (0.49 - 1.5) compared to the group that had not consumed antipsychotics. However, the group with the longest polypharmacy time had an OR of CVD of 1.39 (0.71 - 2.7). These results show a non-significant trend ($p = 0.73$) towards an association between the time of simultaneous intake of two or more antipsychotics and the risk of presenting CVD. In this case, the dispersion of the data only allowed calculation of two groups (time of consumption above and below the sample median).
- Accumulated months of consumption of antipsychotics. The OR of CVD in the group without antipsychotic consumption remained stable and close to 1 ($p = 0.92$) in the four quartiles. Therefore, there was no trend or statistically significant relationship between the cumulative time of consumption of antipsychotics and the risk of any type of CVD.

- Equivalent dose of accumulated chlorpromazine. Similarly, the OR of CVD for the group without antipsychotic consumption remained stable and close to 1 ($p = 0.58$) in the four quartiles. Therefore, there was no trend or statistically significant relationship between the equivalent dose of chlorpromazine accumulated and the risk of any type of CVD.

Discussion

The present study reports that the presence of SMD and the intake of antipsychotics does not significantly increase the risk of developing CVD.

However, prolonged consumption of more than two concurrent antipsychotic drugs (antipsychotic polytherapy) presented a statistically non-significant trend ($p = 0.73$) towards an increased risk of CVD.

The use of antipsychotic polytherapy is controversial. Its use for the management of treatment-resistant psychotic symptoms is a common practice (10-30% in the US, 13.8% in Spain) in spite of the lack of evidence regarding its efficacy and safety ⁽²⁷⁻³⁰⁾. Since it is associated with a higher economic cost and with more side effects, it is not routinely recommended, but it is accepted in selected patients or in certain situations, such as exacerbations in which positive symptoms and violence predominate ^(31, 32). There are no randomized, placebo-controlled clinical trials on the subject and, for ethical and practical reasons, none are likely to be performed; this why the evidence is obtained from expert reviews, expert opinions and studies based on clinical practice ^(29,33).

Our data corroborate those reported by Jackson ⁽¹⁹⁾ in 2014 who did

not observe a higher risk of CVD after the consumption of any type of antipsychotics, and with the study of Franchi ⁽²⁰⁾ in 2013 who found no increase in this risk in patients consuming atypical antipsychotics. However, other reports ^(12,14,16-18, 21-23) have shown a relationship between the consumption of antipsychotic drugs (especially SGA) and the development of CVD. Unlike the present article, in which the only age restriction was that patients were over 30 years old, many of the texts published on the subject include either patients under 65 years ⁽¹⁴⁾ or elderly patients ^(16-18, 22).

Several limitations should be taken into account when interpreting the results of this study. Firstly, the small sample size restricts the statistical power of the results; this is why, when creating subcategories for the stratified analysis, the dispersion of the data does not allow the creation of all the levels desired. Second, the sample of patients with psychiatric comorbidity comprises only individuals who have required at least one hospital admission, and is not representative of the entire population with SMD. In addition, the mean age of the sample was 63 years, and so it is not clearly representative either of young adults or of the elderly.

Another limitation, which is shared with all observational studies that include the concept of silent CVD, is that its detection is extremely difficult at the population level since neuroimaging tests are not performed in patients who have not had obvious neurological symptoms. This is why the group of patients without psychiatric comorbidity was obtained from a neurology clinic, not from the general population.

However, unlike most of the literature ^(8-11,14,16) which restricts the study period to the months before the cerebrovascular event, the

present study looks for a cumulative effect of taking antipsychotics during the five years prior to the diagnosis of CVD.

In addition, most of the published studies report mortality^(8–11,13,15) or the presence of symptomatic CVD^(16–21) while the present study also considers the concept of silent or asymptomatic CVD, for which more effective prevention strategies can be initiated. To our knowledge, the risk of silent CVD related to antipsychotics has not been explored in the literature.

Moreover, in contrast to many previous studies, the population studied is not limited to patients with dementia^(8,16) or to institutionalized individuals⁽¹⁰⁾ but includes patients with different types of SMD. Similarly, few studies^(12,16,21,22) have used a control group that has not consumed any type of antipsychotic, such as the one described here. These methodological differences may explain, in part, the differences between our results and those reported elsewhere.

Conclusions

No relationship was found between the intake of antipsychotics and the presence of any type of CVD, including asymptomatic CVD. It seems that the prolonged consumption of antipsychotic polytherapy tends to increase this risk.

These data are relevant for the development of clinical practice guidelines. It is increasingly common for patients with SMD to reach advanced ages on antipsychotic treatment, and the data presented here identify populations especially sensitive to developing some

type of CVD (e.g., elderly patients on long-term antipsychotic polytherapy) who may benefit particularly from strict cardiovascular health control.

More studies are needed to assess the relationship between antipsychotics and CVD, including the silent form, and to analyse the effect of possible confounding factors such as cognitive impairment, institutionalization, use of antipsychotic combination therapy and other drugs on the overall cardiovascular risk.

Tables

Table 1. Demographics and pharmacological data from the previous five years. SD: Standard deviation of the mean. FGA: First generation antipsychotics. SGA: Second generation antipsychotics.

	Without psychiatric pathology (<i>n</i> =55)	With psychiatric pathology (<i>n</i> =44)
Age (years)	61.7(<i>SD</i> =14.7)	63.9 (<i>SD</i> =13.6)
Sex (men)	60% (33/55)	54.5% (24/44)
Accumulated months of consumption of antipsychotic drugs (FGA and SGA)	0	23.4 (SD=36.4)
Average equivalent dose of chlorpromazine (mg/day)	0	302.10 (SD=277.7)
Number of FGA taken	0	0.25 (SD=0.4)
Months taking FGA	0	3.46 (SD=10.68)
Number of SGA taken	0	0.93 (SD=1.16)
Months taking SGA	0	19.9 (SD=30.9)
Months taking two or more antipsychotic drugs simultaneously (polypharmacy)	0	7.7 (SD=18.7)

Table 2. Psychiatric diagnoses in the SMD group. Percentages within the group.

Psychiatric diagnoses	Frequency (<i>n</i> =44)
Mood disorder [n (%)]	15 (34.1%)
Bipolar disorder [n (%)]	9 (20.5%)
Schizophrenia [n (%)]	7 (15.9%)
Schizoaffective disorder [n (%)]	4 (9.1%)
Unspecified psychotic disorder [n (%)]	3 (6.8%)
Chronic delusional disorder [n (%)]	2 (4.5%)
Personality disorder [n (%)]	2 (4.5%)
Other [n (%)]	2 (4.5%)

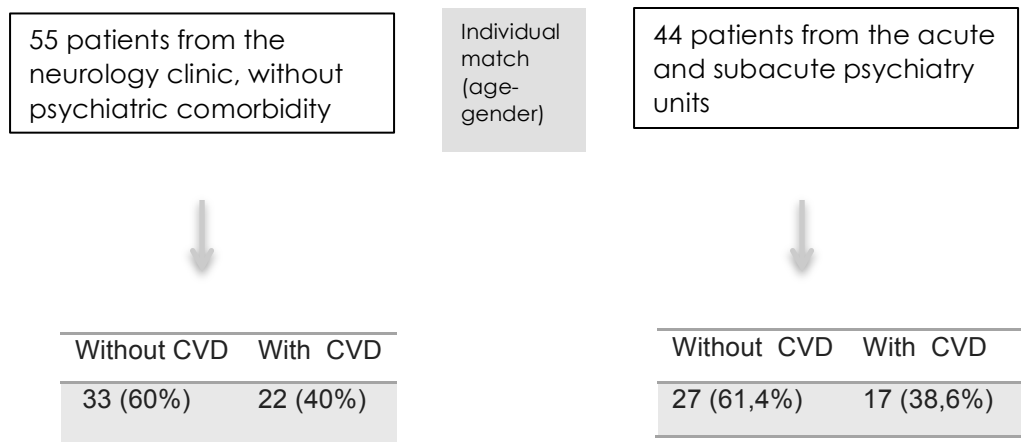
Figure

Figure 1: Flowchart of the study

CVD: Cardiovascular disease

RETROSPECTIVE COHORTS

January 2013-December 2014



REFERENCES

1. Chen JH, Tzeng NS. Successful treatment with amisulpride for poststroke psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(3):352.
2. Avdibegović E, Bećirović E, Selimbasić Z, et al. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatr Danub*. 2007;19(1–2):49–55.
3. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*. 1995;26(6):946–9.
4. Montejo AL. The need for routine physical health care in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010;25 Suppl 2:S3-5.
5. Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *Eur Psychiatry*. 2010;25 Suppl 2:S6-11.
6. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31–41.
7. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, et al. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):656-63
8. Gill SS, Bronskill SE, Normand SLT, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):775–86.
9. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007;176(5):627–32.

10. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e977.
11. Pratt N, Roughead EE, Ryan P, et al. Antipsychotics and the risk of death in the elderly: an instrumental variable analysis using two preference based instruments. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(7):699–707.
12. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf*. 2010;33(4):273–88.
13. Sikirica S, Marino M, Gagne JJ, et al. Risk of death associated with the use of conventional vs. atypical antipsychotic medications: evaluating the use of the Emilia-Romagna Region database for pharmacoepidemiological studies. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(1):38–44.
14. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry*. 2015;14(1):56–63.
15. Wu CS, Wang SC, Gau SSF, et al. Association of stroke with the receptor-binding profiles of antipsychotics-a case-crossover study. *Biol Psychiatry*. 2013;73(5):414–21.
16. Laredo L, Vargas E, Blasco AJ, et al. Risk of cerebrovascular accident associated with use of antipsychotics: population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(7):1182–7.
17. Shin JY, Choi NK, Lee J, et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the risk of ischemic stroke in the elderly: a propensity

- score-matched cohort analysis. *J Psychopharmacol.* 2015;29(8):903–9.
18. Shin JY, Choi NK, Lee J, et al. Risk of ischemic stroke associated with the use of antipsychotic drugs in elderly patients: a retrospective cohort study in Korea. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119931.
 19. Jackson JW, VanderWeele TJ, Viswanathan A, et al. The explanatory role of stroke as a mediator of the mortality risk difference between older adults who initiate first- versus second-generation antipsychotic drugs. *Am J Epidemiol.* 2014;180(8):847–52.
 20. Franchi C, Sequi M, Tettamanti M, et al. Antipsychotics prescription and cerebrovascular events in Italian older persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):542–5.
 21. Hsieh PH, Hsiao FY, Gau SSF, Gau C-S. Use of antipsychotics and risk of cerebrovascular events in schizophrenic patients: a nested case-control study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(3):299–305.
 22. Sacchetti E, Trifirò G, Caputi A, et al. Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *J Psychopharmacol.* 2008;22(1):39–46.
 23. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ.* 2008;337:a1227.
 24. Conejo Cerón S, Moreno Peral P, Morales Asencio JM, et al. Opinions of health professionals about the definition of severe mental disorder: a qualitative study. *An Sist Sanit Navar.* Government of Navarra. Health Department; 2014;37(2):223–33.
 25. Arboix A. Diagnostic methods in cerebral vascular diseases. Mahadaonda, Madrid: Ergon; 2006

26. Medrano Martorell S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D et al. Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach. *Radiologia*. 2012;54(4):321-35.
27. Dolder CR, Mckinsey J. Antipsychotic Polypharmacy Among Patients Admitted to a Geriatric Psychiatry Unit. *J Psychiatr Pract*. 2011;17(5):368-74.
28. Megna JL, Kunwar AR, Mahlotra K, et al. A study of polypharmacy with second generation antipsychotics in patients with severe and persistent mental illness. *J Psychiatr Pract*. 2007;13(2):129-37.
29. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):443-57.
30. Bernardo M, Coma A, Ibáñez C, et al. Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study. *BMC Psychiatry*. 2012;12:42.
31. Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res*. 2014;152(1):246-54.
32. Stahl SM. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6(3):3-6.
33. Tani H, Uchida H, Suzuki T, et al. Interventions to reduce antipsychotic polypharmacy: a systematic review. *Schizophr Res*. 2013 Jan;143(1):215-20.

6. DISCUSIÓN

6.1 PRIMER ESTUDIO

El primer estudio se ha realizado de modo exploratorio. El objetivo es valorar la percepción subjetiva de los médicos del servicio de neurología del centro de que los pacientes con TP presentaban mayor prevalencia de ECV de la esperable por su edad, salud física y comorbilidad vascular. El estudio muestra una frecuencia alrededor del 25% tanto en el total de la muestra de pacientes con TMS como en el subgrupo de pacientes con TP.

Después de realizar una extensa revisión bibliográfica sobre el tema, se observa que la frecuencia descrita de ECV silente a nivel poblacional, en pacientes de más de 60 años, está entre el 10 y el 25%. Teniendo en cuenta que la media de edad de nuestra población es de 62 años, se considera que, tal y como se percibía en la práctica clínica, la frecuencia de ECV está, como mínimo, en el límite alto de la esperable por edad.

Al comparar los datos epidemiológicos y clínicos, se observa que los pacientes con ECV no presentan mayor carga vascular global, medida ésta con el FRS.

Se considera, por tanto que, de nuevo y tal y como se percibía en la práctica clínica, la presencia de ECV no parece estar ligada necesariamente al un aumento de los FRCV.

El consumo de fármacos en este estudio se ha valorado de forma muy general, sin que se puedan extraer conclusiones.

6.2 SEGUNDO ESTUDIO

En el segundo artículo, el objetivo es confirmar los datos del primero con un estudio de mayor calidad estadística. El primer propósito es valorar si el aumento de la frecuencia de ECV sucede en todos los TMS por igual o si bien, está más relacionado específicamente con los TP. El segundo objetivo es analizar mejor qué papel juegan los fármacos en esta relación.

Mediante un estudio de casos y controles se ha comprobado que, en los pacientes con TP se describe un riesgo cuadruplicado de presentar algún tipo de ECV respecto a los pacientes con otro TMS. De nuevo, el análisis muestra que los pacientes con ECV, una vez apareados por edad y género, no presentan mayor carga vascular global medida con el FRS. En este caso, la recogida y análisis de los datos farmacológicos se ha realizado de manera más exhaustiva y se puede llegar a ciertas conclusiones: en el análisis multivariante se observa que, tanto el consumo prologado de APG como de politerapia antipsicótica están relacionados con un mayor riesgo de presentar ECV, independientemente del resto de variables.

6.3 TERCER ESTUDIO

En el tercer estudio se introduce un grupo sin patología psiquiátrica. El objetivo de nuevo es doble: valorar la frecuencia de ECV en una población con TMS, esta vez comparándola con datos propios de la población general y no con datos de la literatura, como en el primer artículo; y comparar la frecuencia de ECV en una

población que había tomado antipsicóticos versus una población que nunca los ha tomado.

El propósito era que el grupo sin patología psiquiátrica fuese representativo de la población general, pero tal y como se comentará mejor en las limitaciones, en un estudio no intervencionista, la detección de ECV silente es extremadamente difícil. El motivo es, que tanto para diagnosticar a un paciente de ECV silente, como para afirmar que no la presenta, se necesita disponer de una prueba de imagen. Por ello, se obtuvo la muestra de la consulta de neurología, y no de la población general. Esto introduce un sesgo de selección, probablemente responsable de que la frecuencia de ECV en nuestra cohorte control sea bastante elevada (40%) para la edad media de la muestra. En cualquier caso, no es diferente de la cohorte con patología psiquiátrica, por lo que no podemos afirmar que el simple hecho de presentar un TMS aumente el riesgo de presentar una ECV.

De nuevo, las variables farmacológicas se recogieron de modo exhaustivo, por lo que se pueden obtener conclusiones. El grupo que había consumido más tiempo politerapia antipsicótica presentaba un riesgo elevado pero no significativo ($OR=1,4$; $p=0,73$) respecto al grupo que no había consumido antipsicóticos. Este dato no se mantenía en el grupo con el consumo más breve de politerapia antipsicótica ($OR=0,86$).

6.4 DISCUSIÓN CONJUNTA

De la valoración conjunta de los 3 artículos se llega a la conclusión de que, si bien ni los hechos aislados de presentar algún

tipo de TMS o de tomar AP aumentan el riesgo de presentar algún tipo de ECV, los pacientes con TP sí tienen mayor comorbilidad cerebrovascular, independientemente de la carga vascular global. Además, de forma independiente, el uso prolongado de politerapia antipsicótica y de APG muestran relación con la presencia de comorbilidad cerebrovascular en la población con TP.

Sobre la mayor comorbilidad cerebrovascular en pacientes con TP, otros textos (Brown et al. 2000; Lahti et al. 2012; Lin et al. 2008) habían mostrado ya un riesgo aumentado de ECV en pacientes con TP.

Los datos presentados sobre el riesgo cerebrovascular por la toma aislada de AP son similares a los del artículo de 2014 de Jackson (Jackson et al. 2014a) en que no observa un mayor riesgo de ECV tras el consumo de ningún tipo de antipsicóticos; y con el estudio de Franchi de 2013 (Franchi et al. 2013) en el que tampoco encuentra un riesgo mayor en el consumo de antipsicóticos atípicos. Difiere en parte, del resto de textos descritos (J.-Y. Shin et al. 2015; Ju-Young Shin et al. 2015; Hsieh et al. 2013; Laredo et al. 2011; Sacchetti et al. 2008; Sacchetti et al. 2010; Douglas & Smeeth 2008; Correll et al. 2015) que sí muestran relación entre el consumo de antipsicóticos y el desarrollo de ECV. A diferencia de los estudios presentados, muchos de los textos publicados sobre este tema se limitan a pacientes menores de 65 años (Correll et al. 2015), o a pacientes ancianos (Laredo et al. 2011; J.-Y. Shin et al. 2015; Ju-Young Shin et al. 2015; Sacchetti et al. 2008).

En el segundo artículo, sin embargo, los pacientes con TP y ECV presentaban mayor consumo de APG que de ASG, lo que llama la atención ya que se considera que los APG presentan

mayores riesgos extrapiramidales pero menos riesgos vasculares que los ASG. Sin embargo, otros textos también han obtenido resultados similares: cuatro artículos (Jackson et al. 2014b; Kleijer et al. 2009; Laredo et al. 2011; Sacchetti et al. 2008) describen que los APG se relacionan mas con ECV que los APG; y hay estudios poblacionales (Gill et al. 2005) y revisiones sistemáticas (Finkel et al. 2005) en pacientes ancianos con demencia que no encuentran diferencias entre la toma de APG y la ASG.

Sobre el uso de politerapia antipsicótica, un tema emergente y a debate, los resultados presentados están en la misma línea que la mayoría de literatura actual (Katona et al. 2014; Stahl & Grady 2006): su uso puede estar relacionado con un mayor riesgo de efectos secundarios no justificados por su eficacia.

En resumen, consideramos que los datos de los estudios presentados muestran que los pacientes con TP y consumo prolongado de politerapia antipsicótica, constituyen un grupo de pacientes especialmente vulnerable desde el punto de vista vascular cerebral.

Estos datos son relevantes tanto a nivel práctico como teórico:

- En este grupo de pacientes las estrategias terapéuticas y de prevención vascular, incluyendo la educación sanitaria, deberían ser especialmente estrictas.
- Estos datos apoyan las teorías emergentes de que los pacientes con TP presentan un envejecimiento precoz que incluye una mayor susceptibilidad a secundarismos de fármacos.

Son necesarios más estudios que se centren en la relación entre fármacos antipsicóticos y ECV, que incluyan el concepto de ECV silente y que analicen posibles factores de confusión de dicha relación como son el deterioro cognitivo, la institucionalización y el uso de politerapia antipsicótica

7. LIMITACIONES

Hay limitaciones comunes en los 3 estudios:

- Son estudios observacionales, por lo que la evidencia obtenida es menor de la que se obtendría con un estudio de intervención.
- Son estudios con un tamaño muestral reducido, lo que disminuye la potencia estadística.
- El hecho de que la detección de ECV silente precise la realización de una prueba de imagen hace que haya un sesgo de selección de la muestra. Las pruebas de imagen se realizaron en base a criterios estrictamente clínicos.
- La base sobre la que se seleccionan los pacientes no es poblacional sino hospitalaria, por lo que las muestras son representativas de la población con patología psiquiátrica más grave.
- No se han podido realizar análisis por subgrupos de tipos de ECV ni patologías psiquiátricas.
- Ni la valoración de las pruebas de imagen, la recogida de datos ni la interpretación de los resultados se ha realizado de modo ciego por parte del radiólogo ni del investigador.

PUNTOS FUERTES

- A diferencia de la mayor parte de la literatura que limita el tiempo de estudio a los meses previos al evento cerebrovascular, en los estudios presentados se analiza el efecto acumulado de toma de antipsicóticos de los 5 años previos al ECV sintomático o a la prueba de imagen que reveló una ECV silente.
- La mayoría de los estudios publicados hacen referencia a la

mortalidad o a la presencia de una ECV sintomática. En los estudios presentados, sin embargo, se considera también el concepto de ECV silente, sobre la que se pueden iniciar estrategias de prevención más eficaces.

- En los estudios presentados, la población estudiada no se limita, como en muchos de los textos previos, a pacientes con demencia o institucionalizados sino que se incluyen pacientes con diferentes tipos de TMS o de TP.
- Son pocos los estudios en que se utiliza un grupo control que no haya consumido ningún tipo de antipsicótico, como el tercer estudio que se presenta
- En el segundo artículo, cuando se analizan específicamente pacientes con TP, se comparan con población con otro tipo de TMS, mas similar a ellos, y no con población general. Esto confiere un mayor valor a las diferencias encontradas.

8. CONCLUSIONES

8.1 PRIMER ESTUDIO

Tanto en la población con TMS como en el subgrupo con TP, la frecuencia de ECV está en el límite alto de la esperable para la población general de su edad.

8.2 SEGUNDO ESTUDIO

Hay relación entre los TP y la presencia de ECV.

Esta relación no parece depender de los clásicos FRCV pero en ella sí intervienen el tiempo de consumo de polifarmacia antipsicótica y el tiempo de consumo de APG.

8.3 TERCER ESTUDIO

No hay más frecuencia de ECV en pacientes con TMS y consumo de fármacos antipsicóticos que en pacientes sin TMS ni consumo de fármacos antipsicóticos.

Sí hay una tendencia no significativa a la relación entre el consumo prolongado de politerapia antipsicótica y la frecuencia de ECV.

8.4 VALORACIÓN GLOBAL

De la valoración conjunta de los 3 estudios se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El hecho aislado de presentar un TMS no aumenta el riesgo de presentar ECV.
- El hecho aislado de consumir algún tipo de antipsicótico no aumenta el riesgo de presentar ECV.

- Sí hay relación entre la presencia de un TP , el consumo de politerapia antipsicótica y el desarrollo de algún tipo de ECV, incluida la silente.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Adachi, T., Kobayashi, S. & Yamaguchi, S., 2002. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 41(2), pp.103–8. 2015.
- Albers, G.W. et al., 2002. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *The New England journal of medicine*, 347(21), pp.1713–6.
- Allison, D.B. et al., 1999. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *The American journal of psychiatry*, 156(11), pp.1686–96.
- Allison, D.B. & Casey, D.E., 2001. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *The Journal of clinical psychiatry*, 62 Suppl 7, pp.22–31.
- American Psychological Association (APA), 2002. *DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*.
- Aono, Y. et al., 2007. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(4), pp.963–8.
- Arboix A (2006) *Métodos diagnósticos en las enfermedades vasculares cerebrales*. Mahadaonda, Madrid.
- Arboix, A., Alvarez-Sabín, J. & Soler, L., 1998. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurología*

(*Barcelona, Spain*), 13 Suppl 3, pp.3–10.

Auquier, P. et al., 2007. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16(12), pp.1308–12.

Avdibegović, E. et al., 2007. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatria Danubina*, 19(1–2), pp.49–55.

Bai, Y.M. et al., 2006. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *The American journal of psychiatry*, 163(7), pp.1276–9.

Bernardo, M. et al., 2012. Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study. *BMC psychiatry*, 12, p.42.

Bernick, C. et al., 2001. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*, 57(7), pp.1222–9.

Birkenaes, A.B. et al., 2008. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(2), pp.132–7.

Bokura, H. et al., 2005. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 15(2), pp.57–63.

Brooks, J.O., Chang, H.-S. & Krasnykh, O., 2009. Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic

medication. *Current psychiatry reports*, 11(1), pp.33–40.

Brott, T. et al., 1994. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 25(6), pp.1122–9.

Brown, S., 1997. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 171, pp.502–8.

Brown, S., Inskip, H. & Barraclough, B., 2000. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 177, pp.212–7.

Bryan, R.N. et al., 1999. Prevalence and anatomic characteristics of infarct-like lesions on MR images of middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 20(7), pp.1273–80.

Bushe, C.J., Taylor, M. & Haukka, J., 2010. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), pp.17–25.

Casey, D.E., 2004. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 1, pp.27–35.

Casey, D.E., 2005. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *The American journal of medicine*, 118 Suppl, p.15S–22S.

Ceruelo, J. & García, S., 2007. Antipsicóticos típicos. *FMC*, 14(10), pp.637–47.

Chen, J.-H. & Tzeng, N.-S., 2010. Successful treatment with

amisulpride for poststroke psychosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(3), p.352.e1.

Chodosh, E.H. et al., 1988. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank. *Neurology*, 38(11), pp.1674–9.

Citrome, L.L. et al., 2007. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *The Annals of pharmacotherapy*, 41(10), pp.1593–603.

Correll, C.U. et al., 2009. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), pp.443–57.

Correll, C.U. et al., 2015. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 14(1), pp.56–63.

Das, R.R. et al., 2008. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 39(11), pp.2929–35.

Daumit, G.L. et al., 2008. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophrenia research*, 105(1–3), pp.175–87.

Davidson, S. et al., 2001. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 35(2), pp.196–202.

- Delgado, P. et al., 2014. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a Mediterranean cohort of hypertensives. *Hypertension*, 64(3), pp.658–63.
- Dickerson, F. et al., 2014. Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), pp.796–803.
- Douglas, I.J. & Smeeth, L., 2008. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, p.a1227.
- Drici, M.-D. & Priori, S., 2007. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16(8), pp.882–90.
- EAFB, 1996. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. EAFB Study Group. European Atrial Fibrillation Trial. *Neurology*, 46(1), pp.159–65.
- Eguchi, K. et al., 2004. Smoking is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 27(10), pp.747–54.
- Eguchi, K., Kario, K. & Shimada, K., 2003. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34(10), pp.2471–4.
- Fan, X., Goff, D.C. & Henderson, D.C., 2007. Inflammation and schizophrenia. *Expert review of neurotherapeutics*, 7(7), pp.789–96.

- Fernandez-Egea, E. et al., 2009. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), pp.437–42.
- Finkel, S. et al., 2005. Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *International psychogeriatrics / IPA*, 17(4), pp.617–29.
- Franchi, C. et al., 2013. Antipsychotics prescription and cerebrovascular events in Italian older persons. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(4), pp.542–5.
- Fujikawa, T., Yamawaki, S. & Touhouda, Y., 1995. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 26(6), pp.946–9.
- Fujishima, M. et al., 2000. Deep white matter lesions on MRI, and not silent brain infarcts are related to headache and dizziness of non-specific cause in non-stroke Japanese subjects. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 39(9), pp.727–31.
- Gaebel, W. & Zielasek, J., 2015. Focus on psychosis. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(1), pp.9–18.
- Gardner, D.M. et al., 2010. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>.
- Giele, J.L.P. et al., 2004. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 35(3), pp.742–6.

- Gill, S.S. et al., 2007. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Annals of internal medicine*, 146(11), pp.775–86.
- Gill, S.S. et al., 2005. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7489), p.445.
- Goff, D.C. et al., 2005. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophrenia research*, 80(1), pp.45–53.
- Goldstein, L.B. et al., 2001. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 32(1), pp.280–99.
- Guimaraens, L. et al., 2002. Carotid angioplasty with cerebral protection and stenting: report of 164 patients (194 carotid percutaneous transluminal angioplasties). *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 13(2), pp.114–9.
- Hamada, T. et al., 2003. Abnormal nocturnal blood pressure fall in senile-onset depression with subcortical silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology*, 47(4), pp.187–91.
- Hannerz, H., Borgå, P. & Borritz, M., 2001. Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public health*, 115(5), pp.328–37.
- Hara, M. et al., 1995. Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation. *Clinical cardiology*, 18(10), pp.573–4.

- Harris, E.C. & Barraclough, B., 1998. Excess mortality of mental disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 173, pp.11–53.
- Haupt, D.W., 2006. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 16 Suppl 3, pp.S149-55.
- Heald, A., 2010. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 25 Suppl 2, pp.S6-11.
- Hennekens, C.H., 2007. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 68 Suppl 4, pp.4–7.
- Hennekens, C.H. et al., 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American heart journal*, 150(6), pp.1115–21.
- Henskens, L.H.G. et al., 2008. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension*, 52(6), pp.1120–6.
- Herderscheê, D. & van Gijn, J., 1992. Silent stroke. *Heart disease and stroke : a journal for primary care physicians*, 2(4), pp.343–5.
- De Hert, M. et al., 2011. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 199(2), pp.99–105.

- De Hert, M. et al., 2006. Reversibility of antipsychotic treatment-related diabetes in patients with schizophrenia: a case series of switching to aripiprazole. *Diabetes care*, 29(10), pp.2329–30.
- Hoshi, T. et al., 2005. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 36(4), pp.768–72.
- Hoshida, S. et al., 2001. Different patterns of silent cerebral infarct in patients with coronary artery disease or hypertension. *American journal of hypertension*, 14(6 Pt 1), pp.509–15.
- Hougaku, H. et al., 1994. Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 25(3), pp.566–70.
- Hsieh, P.-H. et al., 2013. Use of antipsychotics and risk of cerebrovascular events in schizophrenic patients: a nested case-control study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(3), pp.299–305.
- Huybrechts, K.F. et al., 2012. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 344, p.e977.
- Jackson, J.W. et al., 2014a. The explanatory role of stroke as a mediator of the mortality risk difference between older adults who initiate first- versus second-generation antipsychotic drugs. *American journal of epidemiology*, 180(8), pp.847–52.
- Jackson, J.W. et al., 2014b. The explanatory role of stroke as a mediator of the mortality risk difference between older adults

who initiate first- versus second-generation antipsychotic drugs. *American journal of epidemiology*, 180(8), pp.847–52.

Jeste, D. V & Maglione, J.E., 2013. Treating Older Adults With Schizophrenia: Challenges and Opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), pp.966–968.

Jeste, D. V, Wolkowitz, O.M. & Palmer, B.W., 2011. Divergent trajectories of physical, cognitive, and psychosocial aging in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(3), pp.451–5.

Kalantarian, S. et al., 2014. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 161(9), pp.650–8.

Kamphuis, H. et al., 2010. [Myocarditis and cardiomyopathy: underestimated complications resulting from clozapine therapy]. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 52(4), pp.223–33.

Kang, J.-H., Xirasagar, S. & Lin, H.-C., 2011. Lower mortality among stroke patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosomatic medicine*, 73(1), pp.106–11.

Kaplan, Saddock, B. & Saddock, V., 2008. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry*. 10th Edition. Lippincott

Kario, K. et al., 2005. Diabetic brain damage in hypertension: role of renin-angiotensin system. *Hypertension*, 45(5), pp.887–93.

Kario, K., Matsuo, T., et al., 2001. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *Journal of the American*

College of Cardiology, 37(3), pp.871–7.

Kario, K. et al., 1996. Nocturnal Fall of Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Damage in Elderly Hypertensive Patients : Advanced Silent Cerebrovascular Damage in Extreme Dippers. *Hypertension*, 27(1), pp.130–135.

Kario, K., Shimada, K., et al., 2001. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(1), pp.238–45.

Kario, K. et al., 1996. “Silent” cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage, and high Lp(a) levels in elderly Japanese. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(6), pp.734–41.

Kario, K. et al., 2002. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(1), pp.133–41.

Kase, C.S. et al., 1989. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 20(7), pp.850–2.

Kato, T. et al., 2006. Low-density lipoprotein subfractions and the prevalence of silent lacunar infarction in subjects with essential hypertension. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 29(5), pp.303–7.

Katona, L., Czobor, P. & Bitter, I., 2014. Real-world effectiveness of

antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophrenia research*, 152(1), pp.246–54.

Kawamura, T. et al., 2006. Soluble adhesion molecules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*, 55(4), pp.461–6.

Kirkpatrick, B. et al., 2008. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophrenia bulletin*, 34(6), pp.1024–32.

Kisely, S., Campbell, L.A. & Wang, Y., 2009. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 195(6), pp.545–50.

Kleijer, B.C. et al., 2009. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(8), pp.909–14.

Kobayashi, S., Okada, K. & Yamashita, K., 1991. Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 22(11), pp.1379–83.

Kohara, K. et al., 2003. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: The NILS-LSA Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34(5), pp.1130–5.

Koponen, H. et al., 2008. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nordic journal of psychiatry*, 62(5), pp.342–5.

- Kozumplik, O., Uzun, S. & Jakovljević, M., 2009. Psychotic disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. *Psychiatria Danubina*, 21(3), pp.361–7.
- Kruit, M.C. et al., 2004. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*, 291(4), pp.427–34.
- Kwon, H. et al., 2007. Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *Journal of the neurological sciences*. 31;252(2):159-62.
- Kwon, H.-M. et al., 2006. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 37(2), pp.466–70.
- Kwon, H.-M. et al., 2009. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people. *Journal of neurology*, 256(11), pp.1825–31.
- Lahti, M. et al., 2012. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychological medicine*, 42(11), pp.2275–85.
- Laredo, L. et al., 2011. Risk of cerebrovascular accident associated with use of antipsychotics: population-based case-control study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(7), pp.1182–7.
- Lawrence, D., Kisely, S. & Pais, J., 2010. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 55(12), pp.752–60.
- Lee, S.C. et al., 2000. Prevalence and risk factors of silent cerebral

infarction in apparently normal adults. *Hypertension*, 36(1), pp.73–7.

Leucht, S. et al., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(9657), pp.31–41.

Lin, H.-C. et al., 2008. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, 101(1–3), pp.234–41.

Longstreth, W.T. et al., 2002. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 33(10), pp.2376–82.

Lopez, O.L. et al., 2003. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Archives of neurology*, 60(10), pp.1394–9.

Makhoul, R.G. et al., 1993. Benefit of carotid endarterectomy after prior stroke. *Journal of vascular surgery*, 18(4), pp.666–70–1.

Manschot, S.M. et al., 2006. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 55(4), pp.1106–13.

Manschreck, T.C. & Boshes, R.A., The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harvard review of psychiatry*, 15(5), pp.245–58.

Marouf, R. et al., 2003. Silent brain infarcts in adult Kuwaiti sickle cell

disease patients. *American journal of hematology*, 73(4), pp.240–3.

Martí- Vilalta JL (2012). *Enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: Mayo

Martí-Vilalta, J.L. & Matías-Guiu, J., 1987 [Nomenclature of cerebral vascular diseases]. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 2(4), pp.166–75.

Martínez-Salio A, Sierra-Hidalgo F, Correas-Callero, de P.- & Fernández E, Ruiz-Morales J, R.-V.A., 2010. Análisis de las interconsultas hospitalarias de psiquiatría a neurología: la neuropsiquiatría real. In *Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología*.

Mathiesen, E.B. et al., 2004. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology*, 62(5), pp.695–701.

Matsui, T. et al., 2005. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative diseases*, 2(6), pp.299–304.

Matsumoto, M., Inoue, K. & Moriki, A., 2007. Associations of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid atherosclerotic lesions with silent cerebral lesions. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 30(9), pp.767–73.

Medrano Martorell, S. et al., 2012. [Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach]. *Radiología*, 54(4), pp.321–35.

- Medrano, M.J. et al, 2005. [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies] *Medicina Clínica*, 124(16) pp. 606-12.
- Mehta, S. et al., 2010. Risk of cerebrovascular adverse events in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(6), pp.689–98. A
- Melek, I. et al., 2006. Neurological soft signs as the stroke risk in sickle cell disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 209(2), pp.135–40.
- Meyer, J.M., 2010. Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. *Current topics in behavioral neurosciences*, 4, pp.23–42.
- Meyer, J.M. et al., 2008. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophrenia research*, 101(1–3), pp.273–86.
- Meyer, J.M. & Stahl, S.M., 2009. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 119(1), pp.4–14.
- Mitchell, A.J. & Lord, O., 2010. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), pp.69–80.
- Montejo, A.-L., 2010. The need for routine physical health care in schizophrenia. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 25 Suppl 2, pp.S3-5.

Montes, J.M. et al., 2007. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 31(2), pp.383–8.

Newcomer, J.W. & Haupt, D.W., 2006. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 51(8), pp.480–91.

Ng, F. et al., 2008. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 11(6), pp.851–76.

Nomura, K. et al., 2010. Relationship between carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 33(1), pp.168–70.

Norris, J.W. et al., 1991. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 22(12), pp.1485–90.

Okusaga, O.O., 2014. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging and disease*, 5(4), pp.256–62.

Oud, M.J. & Meyboom-de Jong, B., 2009. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Family Practice*, 10(1), p.32.

Papanastasiou, E., Gaughran, F. & Smith, S., 2011. Schizophrenia as segmental progeria. *Journal of the Royal Society of*

Medicine, 104(11), pp.475–84.

Perez-Iglesias, R. et al., 2008. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophrenia research*, 99(1–3), pp.13–22.

Piñol-Ripoll G, Boné B, Purroy F, Quílez A, Sanahuja J. 2010. Análisis de las interconsultas hospitalarias de psiquiatría a neurología. In *Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología*.

Prabhakaran, S. et al., 2008. Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 70(6), pp.425–30.

Pramyothin, P. & Khaothiar, L., 2010. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 17(5), pp.460–6.

Pratt, N. et al., 2010. Antipsychotics and the risk of death in the elderly: an instrumental variable analysis using two preference based instruments. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(7), pp.699–707.

Price, T.R. et al., 1997. Silent Brain Infarction on Magnetic Resonance Imaging and Neurological Abnormalities in Community-Dwelling Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 28(6), pp.1158–1164.

Putaala, J. et al., 2009. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology*, 72(21), pp.1823–9.

- Raedler, T.J., 2010. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Current opinion in psychiatry*, 23(6), pp.574–81.
- Regier, D.A., Kuhl, E.A. & Kupfer, D.J., 2013. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(2), pp.92–8.
- Reitz, C. et al., 2006. Relation of cerebral small-vessel disease and brain atrophy to mild Parkinsonism in the elderly. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(11), pp.1914–9.
- Ricci, S. et al., 1993. Silent brain infarctions in patients with first-ever stroke. A community-based study in Umbria, Italy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 24(5), pp.647–51.
- Ried, L.D. et al., Increased cardiovascular risk with second-generation antipsychotic agent switches. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*, 46(4), pp.491-8-501.
- Rus Calafell, M. & Lemos Giráldez, S., 2014. Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace*, (111), pp.89–93.
- Saari, K.M. et al., 2005. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(5), pp.559–63.
- Sacchetti, E. et al., 2008. Risk of stroke with typical and atypical anti-

psychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(1), pp.39–46.

Sacchetti, E., Turrina, C. & Valsecchi, P., 2010. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug safety*, 33(4), pp.273–88.

Sacco, R.L. et al., 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 44(7), pp.2064–89.

Sacco, R.L. et al., 1989. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 13(3), pp.290–5.

Sachdev, P. et al., 1999. Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 175, pp.416–21.

Sachdev, P. & Brodaty, H., 1999. Quantitative study of signal hyperintensities on T2-weighted magnetic resonance imaging in late-onset schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 156(12), pp.1958–67.

Sáiz Ruiz, J. et al., 2008. [Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry]. *Actas españolas de psiquiatría*, 36(5), pp.251–64.

Santos, S. et al., 2009. [Stroke-psychosis. Description of two cases].

Actas españolas de psiquiatría, 37(4), pp.240–2.

Scheepers-Hoeks, A.M.J.W. et al., 2008. [Schizophrenia and antipsychotics associated with the metabolic syndrome. An overview]. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 50(10), pp.645–54.

Schmidt, R. et al., 2005. White matter leSchmidt, R., Ropele, S., Enzinger, C., Petrovic, K., Smith, S., Schmidt, H., Matthews, P.M., Fazekas, F., 2005. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann. Neurol.* 58, 61. *Annals of neurology*, 58(4), pp.610–6.

Schmidt, W.-P. et al., 2004. Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(7), pp.1045–50.

Schneeweiss, S. et al., 2007. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ: Canadian Medical Association journal; journal de l'Association medicale canadienne*, 176(5), pp.627–32.

Scorza, F.A. et al., 2010. Thalamic nuclear abnormalities as a contributory factor in sudden cardiac deaths among patients with schizophrenia. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, 65(5), pp.539–46.

Seeman, M. V, 2009. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophrenia bulletin*, 35(5), pp.937–48.

Selvetella, G. et al., 2003. Left ventricular hypertrophy is associated

with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34(7), pp.1766–70.

Serena, J. et al., 2013. Cuantificación ultrasonográfica de la estenosis carotídea: recomendaciones de la Sociedad Española de Neurosonología. *Neurología*, 28(7), pp.435–442.

Shin, J.-Y. et al., 2015. A comparison of risperidone and haloperidol for the risk of ischemic stroke in the elderly: a propensity score-matched cohort analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 29(8), pp.903–909.

Shin, J.-Y. et al., 2015. Risk of ischemic stroke associated with the use of antipsychotic drugs in elderly patients: a retrospective cohort study in Korea. *PloS one*, 10(3), p.e0119931.

Shinkawa, A. et al., 1995. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 26(3), pp.380–5.

Shinoda-Tagawa, T. et al., 2002. A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes. *Diabetologia*, 45(2), pp.188–94.

Sikirica, S. et al., 2014. Risk of death associated with the use of conventional vs. atypical antipsychotic medications: evaluating the use of the Emilia-Romagna Region database for pharmacoepidemiological studies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 39(1), pp.38–44.

Silverman IE (2011) *Atlas de investigación y tratamiento. Ictus isquémico*. Clínica Publishing. Oxford.

- Sokal, J. et al., 2004. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *The Journal of nervous and mental disease*, 192(6), pp.421–7.
- Stahl, S.M. 2013. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy *Revista de psiquiatría y salud mental*. 6(3), pp.3–6.
- Stahl, S.M. & Grady, M.M., 2006. High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 57(1), pp.127–9.
- Stahl, S.M., Mignon, L. & Meyer, J.M., 2009. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(3), pp.171–179.
- Streifler, J.Y. et al., 2002. Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 33(6), pp.1651–5.
- Sze, P.C. et al., 1988. Antiplatelet agents in the secondary prevention of stroke: meta-analysis of the randomized control trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 19(4), pp.436–42.
- Tanaka, H. et al., 1993. Silent brain infarction and coronary artery disease in Japanese patients. *Archives of neurology*, 50(7), pp.706–9.
- Tani, H. et al., 2013. Interventions to reduce antipsychotic polypharmacy: a systematic review. *Schizophrenia research*, 143(1), pp.215–20.

Tejedor ED (2002). *Guía para el tratamiento y prevención del Ictus*. Sociedad Española de Neurología. San Lorenzo del Escorial.

Thornicroft, G., 2011. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 199(6), pp.441–2.

Tonkonogy, J.M. & Geller, J.L., 1999. Late-onset paranoid psychosis as a distinct clinicopathologic entity: magnetic resonance imaging data in elderly patients with paranoid psychosis of late onset and schizophrenia of early onset. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 12(4), pp.230–5.

Torniainen, M. et al., 2014. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 41(3), pp656-63.

Torquero de la Torre F, Zarco Rodríguez J (2006). *Guía de buena práctica clínica en prevención del ictus*. Madrid.

Tosh, G., Clifton, A. & Bachner, M., 2011. General physical health advice for people with serious mental illness. *Schizophrenia bulletin*, 37(4), pp.671–3.

Uekita, K. et al., 2003. Cervical and intracranial atherosclerosis and silent brain infarction in Japanese patients with coronary artery disease. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 16(1), pp.61–8.

Del Valle, M.C. et al., 2006. Change in framingham risk score in patients with schizophrenia: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, 6-week trial of ziprasidone and olanzapine. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 8(6), pp.329–33.

- Valencia C, Marti-Fàbregas J, Belvis R, Martí-Vilalta JL. 2003. [Leukoaraiosis. Clinical importance and prognosis]. *Neurologia*, 18(3), pp.149 – 57.
- Ventriglio, A. et al., 2015. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: Clinical characteristics and medical management. *Frontiers in Neuroscience*, 3(9) p.297
- Vermeer, S.E., Den Heijer, T., et al., 2003. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34(2), pp.392–6.
- Vermeer, S.E., Prins, N.D., et al., 2003. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England journal of medicine*, 348(13), pp.1215–22.
- Vermeer, S.E., Hollander, M., et al., 2003. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34(5), pp.1126–9.
- Wahlbeck, K. et al., 2011. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 199(6), pp.453–8.
- Wildgust, H.J. & Beary, M., 2010. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), pp.37–50.
- Windham, B.G. et al., 2012. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the

Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 43(5), pp.1218–23.

Wirshing, D.A., 2004. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 1, pp.13–26.

Wittchen, H.U. et al., 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(9), pp.655–79.

Wright, C.B. et al., 2008. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 39(3), pp.800–5.

Wu, C.-S. et al., 2013. Association of stroke with the receptor-binding profiles of antipsychotics-a case-crossover study. *Biological psychiatry*, 73(5), pp.414–21.

Yamashita, H. et al., 2002. Cognitive dysfunction in recovered depressive patients with silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology*, 45(1), pp.12–8.

Yamashita, K. et al., 1996. Cigarette smoking and silent brain infarction in normal adults. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 35(9), pp.704–6.

Zhang, P., Dilley, C. & Mattson, M.P., 2007. DNA damage responses in neural cells: Focus on the telomere. *Neuroscience*, 145(4), pp.1439–48.

Zhu, Y.-C. et al., 2011. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 42(4), pp.1140–5.

